

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 1 月 3 日 (03.01.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/00606 A1

(51) 国際特許分類: C07C 233/69, 233/78, 233/79, 311/46, 321/14, C07D 295/12, 209/18, 405/12, 211/26, 213/40, 207/27, 401/12, 307/54, 333/20, 257/04, 409/12, 209/42, 213/56, 213/70, 401/14, 409/14, 211/58, 243/08, 403/12, 207/09, 241/04, 317/66, 333/24, 233/61, A61K 31/40, 31/166, 31/4545, 31/18, 31/4409, 31/4015, 31/433, 31/404, 31/405, 31/341, 31/4439, 31/443, 31/381, 31/41, 31/4406, 31/444, 31/4439, 31/4436, 31/36, 31/551, 31/454, 31/495, 31/496, 31/4164, A61P 43/00, 3/10, 3/04, 25/00, 1/00, 27/06, 5/02, 35/00, A61K 31/5375, C07D 295/12, A61K 31/4468, A61P 9/12, 9/10, C07D 285/06, A61P 9/04, A61K 31/5377, 31/4525, C07D 405/14, 401/14, 417/12, A61K 31/433, 31/4535, C07D 333/40, 317/58

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 樽井直樹 (TARUI, Naoki) [JP/JP]; 〒631-0061 奈良県奈良市三碓1丁目6番1号 Nara (JP). 山東 尚 (SANTO, Takashi) [JP/JP]; 〒658-0015 兵庫県神戸市東灘区本山南町9丁目2番 14-401号 Hyogo (JP). 渡邊浩之 (WATANABE, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒651-2273 兵庫県神戸市西区梶台2丁目26番3-907号 Hyogo (JP). 麻生和義 (ASO, Kazuyoshi) [JP/JP]; 〒569-1044 大阪府高槻市上土室1丁目10番 5-307号 Osaka (JP). 三輪哲生 (MIWA, Tetsuo) [JP/JP]; 〒658-0022 兵庫県神戸市東灘区深江南町1丁目9番 31-404号 Hyogo (JP). 竹河志郎 (TAKEKAWA, Shiro) [JP/JP]; 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 B-305号 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/05541

(74) 代理人: 青山 葆, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMP ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 6 月 28 日 (28.06.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-200118 2000 年 6 月 28 日 (28.06.2000) JP

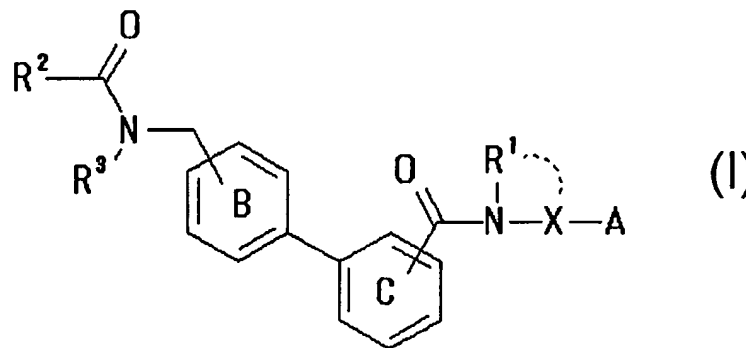
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

[続葉有]

(54) Title: BIPHENYL COMPOUND

(54) 発明の名称: ビフェニル化合物



(57) Abstract: A novel biphenyl compound having GPR14 antagonism. It is a compound represented by the formula (I) or a salt thereof, wherein R¹ represents hydrogen, etc.; X represents 1 to 12 spacers; A represents amino, etc.; R² and R³ each represents a hydrocarbon group, etc.; and rings B and C each represents an optionally further substituted benzene ring.

[続葉有]

Best Available Copy

WO 02/00606 A1



(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

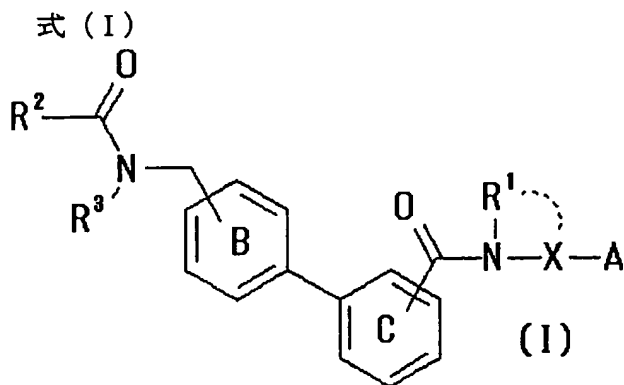
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

添付公開書類：
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、GPR14拮抗作用を有する新規ビフェニル化合物を提供することを目的とする。



[式中、 R^1 は水素原子等を、 X は1～12のスペーサーを、 A はアミノ基等を、 R^2 および R^3 は炭化水素基等を、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。]で表される化合物またはその塩、により上記課題が解決される。

明 細 書

ビフェニル化合物

5 技術分野

本発明はGPR14拮抗作用またはソマトスタチン受容体機能調節作用を有する新規ビフェニル化合物またはその塩及びそれらの用途に関する。

背景技術

10 ウロテンシンIIは強力な血管収縮作用を有するペプチドホルモンの一つとして発見され、哺乳動物の動脈に対して現在知られている最も強力な血管収縮物質であるエンドセリンをはるかに上回る血管収縮作用を有することが明らかになっている。又、ウロテンシンIIの受容体は、オーファン受容体の一つであるGPR14蛋白であることも明らかになっている [Nature, 401巻 282頁 (1999年)]。

15 一方、ソマトスタチンは成長ホルモンの分泌を強力に抑制する因子として、ヒツジの視床下部組織から単離同定された14個のアミノ酸からなるペプチド (SST-14) である。現在は28個のアミノ酸からなるソマトスタチン (SST-28) も単離同定されている。このソマトスタチンは、単に視床下部だけでなく、例えば大脳、大脳辺縁系、脊髄、迷走神経、自立神経節、消化管粘膜、膵臓ランゲルハンス氏島等に広く分布する脳・腸管ペプチドであり、例えば成長ホルモン、甲状
20 腺刺激ホルモン、ガストリン、インシュリン、グルカゴン等の下垂体・消化管ホルモンの分泌を抑制する。また、胃酸分泌、膵臓の外分泌、消化管の運動・血流も抑制する。ソマトスタチンの受容体としては、現在までに1型ないし5型 (SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5) が知られており、それぞれ異なった発
25 現を示すことが認められている。

[1. ライフサイエンス (Life Science)、第57巻、13号、1249頁 (1995年)]

2. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 80, No. 6, pp. 1789-1793

3. The New England Journal of Medicine, Jan. 25, 1996

4. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1996, 51, 139-144

5. Exp. Opin. Ther. Patents (1998) 8 (7): 855-870]

ソマトスタチン受容体調節作用を有する化合物としては、ペプチド性化合物として、Life Science, 31, 1133-1140 (1982)、Nature, 292, 55-58 (1981) などに記載の化合物が挙げられ、非ペプチド性化合物としては、特開2000-191615、特開2000-191648、特開2000-226373、特開平11-209356などに記載の化合物が挙げられる。ソマトスタチン受容体調節作用を有する、ビフェニルを構造中に含む化合物として特開2000-226373などに記載の化合物が挙げられる。

また、ビフェニル化合物としては、例えば、特開平6-107649に5-H T (セロトニン) レセプター拮抗作用を有するビフェニル化合物が開示され、その実施例10には、4'-[[(メトキシアセチル) メチルアミノ] メチル] - N-[4-メトキシ-3-(4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] - 2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボキサミド塩酸塩が記載されている。

発明の概要

ウロテンシンIIの受容体GPR14の拮抗薬は、新たな血管作用薬（例、虚血性心筋梗塞、鬱血性心不全などの治療薬など）として開発されることが期待できるが、そのような拮抗薬に関する報告は未だなされてない。

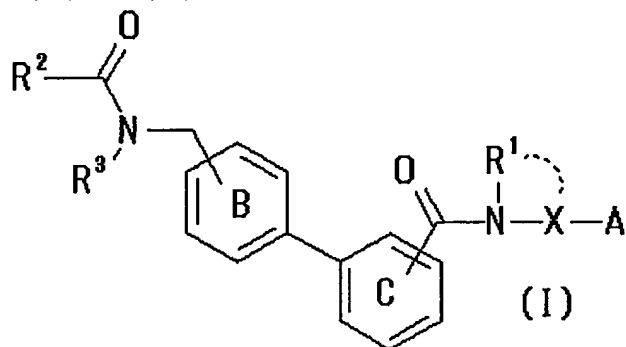
本発明は、GPR14 拮抗作用またはソマトスタチン受容体機能調節作用を有する新規ビフェニルまたはその塩；並びにGPR14 拮抗作用に基づいて、高血圧症、動脈硬化、心肥大、心筋梗塞、心不全などの予防・治療剤として有用な血管作用剤、特に血管収縮抑制剤を提供するものである。また、ソマトスタチン受容体機能調節作用に基づいて糖尿病、肥満、糖尿病合併症、難治性下痢、緑内障、先端巨大症、うつ、または腫瘍等の予防または治療剤を提供するものである。

本発明者等は、GPR14 拮抗作用またはソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記式（I）で表される化合物またはその塩（以下、化合物（I）と称することがある）が、優れたGPR14 拮抗作

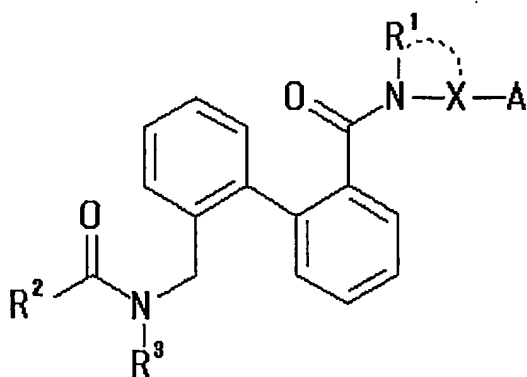
用またはソマトスタチン受容体機能調節作用を示すことを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

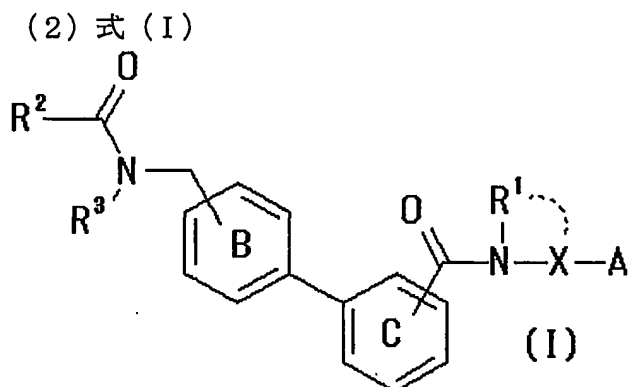
(1) 式 (I)



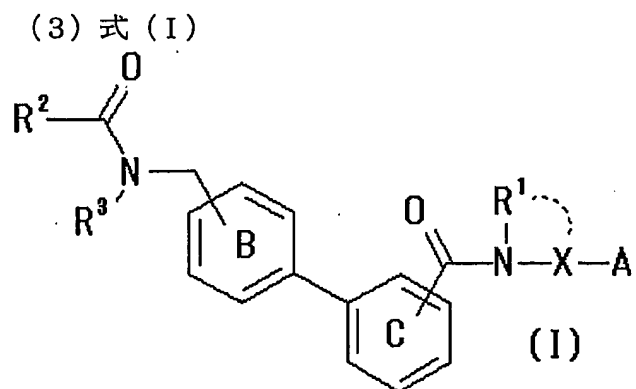
- 5 [式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物 (但し、式
- 10



- 15 [式中、記号は前記と同意義を示す] で表される化合物および4' - [[(メトキシアセチル) メチルアミノ] メチル] -N- [4-メトキシ-3- (4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] -2' -メチル- [1, 1' -ビフェニル] -4-カルボキサミドを除く) またはその塩;

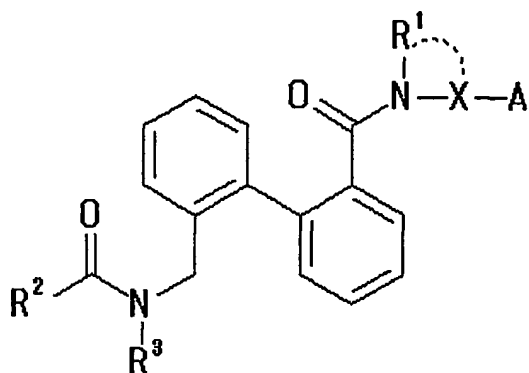


〔式中、R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～8のスペーサーを示し、R¹ およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R² およびR³ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物（但し、4'-[[（メトキシアセチル）メチルアミノ]メチル]-N-[4-メトキシ-3-（4-メチル-1-ピペラジニル）フェニル]-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを除く）またはその塩；



〔式中、R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～8のスペーサーを示し、R¹ およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R² およびR³ はそれぞれ置換されていて

もよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。(但し、式



[式中、記号は前記と同意義を示す]で表される化合物を除く)]で表される前記(2)記載の化合物;

- 5 (4) R^1 が (1) 水素原子、(2) (1')ハロゲン原子、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')オキソ、(5')水酸基、(6')チオール、(7') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(8')アミノ基、(9')モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10')ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(11')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニルから選ばれる5~6員の環状アミノ、(12')フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(13') $C_3 - 7$ シクロアルキル、(14')カルボキシル、(15') $C_1 - 4$ アルコキシ-カルボニル、(16') $C_7 - 10$ アラルキルオキシ-カルボニル、(17')カルバモイル、(18')モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(19')ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(20')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(21')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(22') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(23')ホルミル、(24') $C_2 - 4$ アルカノイル、(25') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(26') $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル、(27')スルファモイル、(28')モノ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(29')ジ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(30') $C_6 - 14$ アリール [この $C_6 - 14$ アリールは、(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')水酸基、(5'')チオール、(6'') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(7'')アミノ、(8'')モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(9'')ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10'')テト
- 10
- 15
- 20

- ラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(11")フェニル-C₁₋₄アルキル、(12")C₃₋₇シクロアルキル、(13")カルボキシル基、(14")C₁₋₄アルコキシカルボニル、(15")C₇₋₁₀アラルキルオキシカルボニル、(16")カルバモイル、(17")モノC₁₋₄アルキルカルバモイル、(18")ジC₁₋₄アルキルカルバモイル、(19")ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(20")ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(21")C₁₋₄アルキレンジオキシ、(22")ホルミル、(23")C₂₋₄アルカノイル、(24")C₁₋₄アルキルスルホニル、(25")C₁₋₄アルキルスルフィニル、(26")スルファモイル、(27")モノC₁₋₄アルキルスルファモイル、(28")ジC₁₋₄アルキルスルファモイル、(29")5～6員の芳香族単環式複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい] または(31')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基〔これらの複素環基は(1")ハロゲン、(2")ニトロ、(3")シアノ、(4")オキソ、(5")水酸基、(6")チオール、(7")C₁₋₄アルキルチオ、(8")アミノ、(9")モノC₁₋₄アルキルアミノ、(10")ジC₁₋₄アルキルアミノ、(11")テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12")フェニル-C₁₋₄アルキル、(14")C₃₋₇シクロアルキル、(15")カルボキシル、(16")C₁₋₄アルコキシカルボニル、(17")C₇₋₁₀アラルキルオキシカルボニル、(18")カルバモイル、(19")モノC₁₋₄アルキルカルバモイル、(20")ジC₁₋₄アルキルカルバモイル、(21")ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(22")ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(23")C₁₋₄アルキレンジオキシ、(24")ホルミル、(25")C₂₋₄アルカノイル、(26")C₁₋₄アルキルスルホニル、(27")C₁₋₄アルキルスルフィニルから選ばれる置換基を1～3個有していてもよい〕(以下、置換基A群と略記する)から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₁₋₁₀アルキル、

- (3) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₃ - 8 シクロアルキル、(4) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₂ - 10 アルケニル、(5) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₃ - 8 シクロアルケニル、(6) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₂ - 10 アルキニル、(7) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆ - 14 アリール、(8) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆ - 14 アリール-C₁ - 6 アルキル、(9) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジC₆ - 14 アリール-C₁ - 6 アルキル、(10) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリC₆ - 14 アリール-C₁ - 6 アルキル、(11) 式 -X'''-G-(CH₂)_n-J [式中、X'''はC₁ - 4 アルキレンまたはC₂ - 4 アルケニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Jは(a) C₆ - 14 アリール [このC₆ - 14 アリールは(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')水酸基、(5'')チオール、(6'') C₁ - 4 アルキルチオ、(7'')アミノ、(8'')モノC₁ - 4 アルキルアミノ、(9'')ジC₁ - 4 アルキルアミノ、(10'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニルから選ばれる5～6員の環状アミノ、(11'')フェニル-C₁ - 4 アルキル、(12'') C₃ - 7 シクロアルキル、(13'')カルボキシル、(14'') C₁ - 4 アルコキシ-カルボニル、(15'') C₇ - 10 アラルキルオキシ-カルボニル、(16'')カルバモイル、(17'')モノC₁ - 4 アルキルカルバモイル、(18'')ジC₁ - 4 アルキルカルバモイル、(19'')ハロゲン原子またはC₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよいC₁ - 4 アルキル、(20'')ハロゲン原子またはC₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよいC₁ - 4 アルコキシ、(21'') C₁ - 4 アルキレンジオキシ、(22'')ホルミル、(23'') C₂ - 4 アルカノイル、(24'') C₁ - 4 アルキルスルホニル、(25'') C₁ - 4 アルキルスルフィニル、(26'')スルファモイル、(27'')モノC₁-4アルキルスルファモイル、(28'')ジC₁ - 4 アルキルスルファモイル、(29'') C₆ - 14 アリール [このC₆ - 14 アリールは、(1''')ハロゲン、(2''')ニトロ、(3''')シアノ、(4''')水酸基、

(5^{'''})チオール、(6^{'''})C₁ - 4 アルキルチオ、(7^{'''})アミノ、(8^{'''})モノC₁ - 4 アルキルアミノ、(9^{'''})ジC₁ - 4 アルキルアミノ、(10^{'''})テトラヒドロピロール、
 ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(11^{'''})フェニル-C₁ - 4 アルキル、
 5 (12^{'''})C₃ - 7 シクロアルキル、(13^{'''})カルボキシル基、(14^{'''})C₁ - 4 アルコキシカルボニル、(15^{'''})C₇ - 10 アラルキルオキシカルボニル、(16^{'''})カルバモイル、(17^{'''})モノC₁ - 4 アルキルカルバモイル、(18^{'''})ジC₁ - 4 アルキルカルバモイル、(19^{'''})ハロゲン原子またはC₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよいC₁ - 4 アルキル、(20^{'''})ハロゲン原子またはC₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよいC₁ - 4 アルコキシ、(21^{'''})C₁ - 4 アルキレンジオキシ、
 10 (22^{'''})ホルミル、(23^{'''})C₂ - 4 アルカノイル、(24^{'''})C₁ - 4 アルキルスルホニル、(25^{'''})C₁ - 4 アルキルスルフィニル、(26^{'''})スルファモイル、(27^{'''})モノC₁ - 4 アルキルスルファモイル、(28^{'''})ジC₁ - 4 アルキルスルファモイル、(29^{'''})5～6員の芳香族単環式複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい] または(30^{'''})酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子
 15 1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基〔これらの複素環基は(1^{'''})ハロゲン、(2^{'''})ニトロ、(3^{'''})シアノ、(4^{'''})オキソ、(5^{'''})水酸基、(6^{'''})チオール、(7^{'''})C₁ - 4 アルキルチオ、(8^{'''})アミノ、(9^{'''})モノC₁ - 4 アルキルアミノ、(10^{'''})ジC₁ - 4 アルキルアミノ、(11^{'''})テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、
 20 チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12^{'''})フェニル-C₁ - 4 アルキル、(13^{'''})C₃ - 7 シクロアルキル、(14^{'''})カルボキシル、(15^{'''})C₁ - 4 アルコキシカルボニル、(16^{'''})C₇ - 10 アラルキルオキシカルボニル、(17^{'''})カルバモイル、(18^{'''})モノC₁ - 4 アルキルカルバモイル、(19^{'''})ジC₁ - 4 アルキルカルバモイル、(20^{'''})ハロゲン原子またはC₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよいC₁ - 4 アルキル、(21^{'''})ハロゲン原子またはC₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよいC₁ - 4 アルコキシ、
 25 (22^{'''})C₁ - 4 アルキレンジオキシ、(23^{'''})ホルミル、(24^{'''})C₂ - 4 アルカノイル、(25^{'''})C₁ - 4 アルキルスルホニル、(26^{'''})C₁ - 4 アルキルスルフィニル

- から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい] (以下、置換基B群と略記する) から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい] または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基〔この芳香族複素環基は前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい〕を示す] で表される基または (12) 式 $-X'''-L-(CH_2)_n-M$ [式中、 X''' は結合手、前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_1 - 4$ アルキレン基を示し、Lは(a)結合手、(b)前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_6 - 10$ アリール、(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基〔この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい〕、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基であり、
- 15 Xが
- (1) $-(CH_2)_{f1}-$ (f1は1～12の整数を示す。)、
- (2) $-(CH_2)_{g1}-X^1-(CH_2)_{g2}-$ (g1およびg2は同一または異なって0～11の整数を示す。但し、g1とg2との和は0～11である。X¹はNH、O、S、SOまたはSO₂を示す) または
- 20 (3) $-(CH_2)_{h1}-X^1-(CH_2)_{h2}-X^2-(CH_2)_{h3}-$ (h1、h2およびh3は同一または異なって0～10の整数を示す。但し、h1、h2およびh3の和は0～10である。X¹およびX²はそれぞれNH、O、S、SOまたはSO₂を示す。但し、h2が0のとき、X¹およびX²の少なくとも一つは好ましくはNHを示す。) の飽和の2価の基および一部の結合が不飽和結合に変換された2価の基であり、
- 25 Aが (1) (a) (1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')オキソ、(5'')水酸基、(6'')チオール、(7'') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(8'')アミノ、(9'')モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10'')ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(11'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12'')フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(13'')

$C_3 - 7$ シクロアルキル、(14")カルボキシル、(15") $C_1 - 4$ アルコキシカル
 ボニル、(16") $C_7 - 10$ アラルキルオキシカルボニル、(17")カルバモイル、
 (18")モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(19")ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイ
 ル、(20")ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい C_1
 5 $- 4$ アルキル、(21")ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されてい
 てもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(22") $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(23")ホルミル、
 (24") $C_2 - 4$ アルカノイル、(25") $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(26") $C_1 -$
 4 アルキルスルフィニルから選ばれる置換基（以下、置換基C群と略記する）を
 1～3個有していてもよい $C_1 - 10$ アルキル、(b)前記置換基C群から選ばれ
 10 る置換基を1～3個有していてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル、(c)前記置換基
 C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_2 - 10$ アルケニル、
 (d)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_3 - 8$ シ
 クロアルケニル、(e)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有してい
 てもよい $C_2 - 10$ アルキニル、(f)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3
 15 個有していてもよい $C_6 - 14$ アリール、(g)前記置換基C群から選ばれる置換
 基を1～3個有していてもよい $C_6 - 14$ アリール- $C_1 - 6$ アルキル、(h)前
 記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジ $C_6 - 14$ アリ
 ール- $C_1 - 6$ アルキル、(i)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有
 していてもよいトリ $C_6 - 14$ アリール- $C_1 - 6$ アルキル、(j)前記置換基C
 20 群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい酸素原子、硫黄原子および窒
 素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳
 香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基、(k)ホルミル、 C
 $1 - 10$ アルキルカルボニル、 $C_3 - 8$ シクロアルキルカルボニル、 $C_2 - 10$
 アルケニルカルボニル、 $C_3 - 8$ シクロアルケニルカルボニル、 $C_2 - 10$ アル
 25 キニルカルボニル、 $C_6 - 14$ アリールカルボニル、 $C_6 - 14$ アリール- C_1
 $- 6$ アルキルカルボニル、ジ $C_6 - 14$ アリール- $C_1 - 6$ アルキルカルボニル、
 トリ $C_6 - 14$ アリール- $C_1 - 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - 10$ アルキルス
 ルホニル、 $C_3 - 8$ シクロアルキルスルホニル、 $C_2 - 10$ アルケニルスルホニ
 ル、 $C_3 - 8$ シクロアルケニルスルホニル、 $C_2 - 10$ アルキニルスルホニル、

- C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニル、ジ C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニルまたはトリ C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニルから選ばれるアシル（このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）または(1)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基がカルボニルまたはスルホニルに結合してなるアシル（このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）から選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノまたは(2) (a)ハロゲン、(b)ニトロ、(c)シアノ、(d)水酸基、(e)チオール、(f)アミノ、(g)カルボキシル、(h)ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル、(i)ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(j)ホルミル、(k) C_{2-4} アルカノイル、(l) C_{1-4} アルキルスルホニルから選ばれる置換基を、1～3個有していてもよい環状アミノまたは(3) 窒素原子を1個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を1ないし4個含んでいてもよい5～8員の芳香族単環式複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族単環式複素環およびこれらの単環から選ばれる同一または異なった2～3個の環が縮合した環から水素原子1個を除いて形成される基（この複素環基は前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）であり、
- R^2 が(1) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{1-10} アルキル、(2) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル、(3) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-10} アルケニル、(4) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル、(5) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-10} アルキニル、(6) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール、(7) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(8) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジ C_{6-14} アリール- C_{1-6}

- アルキル、(9) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリC₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル、(10) 式 -X'''-G-(CH₂)_n-J
 [式中、X'''はC₁₋₄ アルキレンまたはC₂₋₄ アルケニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Jは
- 5 (a) C₆₋₁₄ アリール (このC₆₋₁₄ アリールは、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基 (この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) を示す]、(11) 式 -X''''-L-(CH₂)_n-M
- 10 [式中、X''''は結合手、前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₁₋₄ アルキレンを示し、Lは(a)結合手、(b) C₆₋₁₀ アリール (このC₆₋₁₀ アリールは、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基 (この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい)、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基または(12) (a)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₁₋₁₀ アルキル、(b)前記置換基C群から
- 15 選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₃₋₈ シクロアルキル、(c)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₂₋₁₀ アルケニル、(d)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₃₋₈ シクロアルケニル、(e)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₂₋₁₀ アルキニル、(f)前記置換基C群から選ばれる置換基を
- 20 1～3個有していてもよいC₆₋₁₄ アリール、(g)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル、(h)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル、(i)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリC₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル、(j)前記置
- 25

- 換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基、(k)ホルミル、 C_{1-10} アルキルカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキルカルボニル、 C_{2-10} アルケニルカルボニル、 C_{3-8} シクロアルケニルカルボニル、 C_{2-10} アルキニルカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルカルボニル、ジ C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルカルボニル、トリ C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-10} アルキルスルホニル、 C_{3-8} シクロアルキルスルホニル、 C_{2-10} アルケニルスルホニル、 C_{3-8} シクロアルケニルスルホニル、 C_{2-10} アルキニルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニル、ジ C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニルまたはトリ C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニルから選ばれるアシル（このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）または
- (1)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基がカルボニル基またはスルホニル基に結合してなるアシル（このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）から選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノ基であり、
- R^3 が (1) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{1-10} アルキル、(2) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル、(3) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-10} アルケニル、(4) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル、(5) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-10} アルキニル、(6) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール、(7) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(8) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジ C_{6-14} アリール- C_{1-6}

アルキル、(9) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリC₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル、(10) 式 -X'''-G-(CH₂)_n-J
 [式中、X'''はC₁₋₄ アルキレンまたはC₂₋₄ アルケニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Jは

5 (a) C₆₋₁₄ アリール基 (このC₆₋₁₄ アリール基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基 (この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) を示す] で表される基または(11) 式 -

10 X''''-L-(CH₂)_n-M

[式中、X''''は結合手、前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₁₋₄ アルキレンを示し、Lは(a)結合手、(b)C₆₋₁₀ アリール (このC₆₋₁₀ アリールは、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘ

15 テロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基 (この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい)、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基である前記(1)記載の化合物；

20 (5) R¹ が(1)水素原子、(2)(1')ハロゲン原子、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')オキシ、(5')水酸基、(6')チオール、(7')C₁₋₄ アルキルチオ、(8')アミノ基、(9')モノC₁₋₄ アルキルアミノ、(10')ジC₁₋₄ アルキルアミノ、(11')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキシ-1-ピロリジニル、2-オキシ-1-ピペリジニルから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12')フェニル-C₁₋₄ アルキル、(13')C₃₋₇ シクロアルキル、(14')カルボキシル、(15')C₁₋₄ アルコキシカルボニル、(16')C₇₋₁₀ アラルキルオキシカルボニル、(17')カルバモイル、(18')モノC₁₋₄ アルキルカルバモイル、(19')ジC₁₋₄ アルキルカルバモイル、(20')ハロゲン原子またはC₁₋₄ アルコキシで置換されていても

25

よい $C_1 - 4$ アルキル、(21')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(22') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(23')ホルミル、(24') $C_2 - 4$ アルカノイル、(25') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(26') $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル、(27')スルファモイル、(28')モノ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(29')ジ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(30') $C_6 - 14$ アリール〔この $C_6 - 14$ アリールは、(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')水酸基、(5'')チオール、(6'') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(7'')アミノ、(8'')モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(9'')ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(11'')フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(12'') $C_3 - 7$ シクロアルキル、(13'')カルボキシ基、(14'') $C_1 - 4$ アルコキシ-カルボニル、(15'') $C_7 - 10$ アラルキルオキシ-カルボニル、(16'')カルバモイル、(17'')モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(18'')ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(19'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(20'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(21'') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(22'')ホルミル、(23'') $C_2 - 4$ アルカノイル、(24'') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(25'') $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル、(26'')スルファモイル、(27'')モノ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(28'')ジ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(29'')5～6員の芳香族単環式複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい〕または(31')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基〔これらの複素環基は(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')オキソ、(5'')水酸基、(6'')チオール、(7'') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(8'')アミノ、(9'')モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10'')ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(11'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12'')フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(14'') $C_3 - 7$ シクロアルキル、(15'')カルボキシ基、(16'') $C_1 - 4$ アルコキシ-カルボニル、(17'') $C_7 - 10$

アラルキルオキシカルボニル、(18'')カルバモイル、(19'')モノC₁-₄アルキルカルバモイル、(20'')ジC₁-₄アルキルカルバモイル、(21'')ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルキル、(22'')ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルコキシ、
 5 (23'')C₁-₄アルキレンジオキシ、(24'')ホルミル、(25'')C₂-₄アルカノイル、(26'')C₁-₄アルキルスルホニル、(27'')C₁-₄アルキルスルフィニルから選ばれる置換基を1~3個有していてもよい] (以下、置換基D群と略記する) から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₁-₁₀アルキル、

(3) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₃-₈シクロアルキル、(4) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₂-₁₀アルケニル、(5) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₃-₈シクロアルケニル、(6) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₂-₁₀アルキニル、(7) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₆-₁₄アリール、

15 (8) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₆-₁₄アリール-C₁-₆アルキル、(9) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいジC₆-₁₄アリール-C₁-₆アルキル、(10) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいトリC₆-₁₄アリール-C₁-₆アルキル、(11) 式-X''-G-(CH₂)_n-J [式中、X''はC₁-₄アルキレンまたはC₂-₄アルケニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0~3の整数を示し、Jは(a) C₆-₁₄アリール [このC₆-₁₄アリールは(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')水酸基、(5'')チオール、(6'')C₁-₄アルキルチオ、(7'')アミノ、(8'')モノC₁-₄アルキルアミノ、(9'')ジC₁-₄アルキルアミノ、(10'')テトラヒドロピロ

20 -₄アルキレンまたはC₂-₄アルケニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0~3の整数を示し、Jは(a) C₆-₁₄アリール [このC₆-₁₄アリールは(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')水酸基、(5'')チオール、(6'')C₁-₄アルキルチオ、(7'')アミノ、(8'')モノC₁-₄アルキルアミノ、(9'')ジC₁-₄アルキルアミノ、(10'')テトラヒドロピロ
 25 ール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニルから選ばれる5~6員の環状アミノ、(11'')フェニル-C₁-₄アルキル、(12'')C₃-₇シクロアルキル、(13'')カルボキシル、(14'')C₁-₄アルコキシカルボニル、(15'')C₇-₁₀アラルキルオキシカルボニル、(16'')カルバモイル、(17'')モノC₁

$-_4$ アルキルカルバモイル、(18")ジ $C_1 - _4$ アルキルカルバモイル、(19")ハロ
 ゲン原子または $C_1 - _4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - _4$ アルキル、
 (20")ハロゲン原子または $C_1 - _4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - _4$
 アルコキシ、(21") $C_1 - _4$ アルキレンジオキシ、(22")ホルミル、(23") $C_2 -$
 5 $_4$ アルカノイル、(24") $C_1 - _4$ アルキルスルホニル、(25") $C_1 - _4$ アルキルス
 ルフィニル、(26")スルファモイル、(27")モノ C_{1-4} アルキルスルファモイル、
 (28")ジ $C_1 - _4$ アルキルスルファモイル、(29") $C_6 - _{14}$ アリール [この C_6
 $-_{14}$ アリールは、(1''')ハロゲン、(2''')ニトロ、(3''')シアノ、(4''')水酸基、
 (5''')チオール、(6''') $C_1 - _4$ アルキルチオ、(7''')アミノ、(8''')モノ $C_1 - _4$ ア
 10 ルキルアミノ、(9''')ジ $C_1 - _4$ アルキルアミノ、(10''')テトラヒドロピロール、
 ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾー
 ルから選ばれる5~6員の環状アミノ、(11''')フェニル- $C_1 - _4$ アルキル、
 (12''') $C_3 - _7$ シクロアルキル、(13''')カルボキシル基、(14''') $C_1 - _4$ アルコキ
 シーカルボニル、(15''') $C_7 - _{10}$ アラルキルオキシーカルボニル、(16''')カル
 15 バモイル、(17''')モノ $C_1 - _4$ アルキルカルバモイル、(18''')ジ $C_1 - _4$ アルキ
 ルカルバモイル、(19''')ハロゲン原子または $C_1 - _4$ アルコキシで置換されてい
 てもよい $C_1 - _4$ アルキル、(20''')ハロゲン原子または $C_1 - _4$ アルコキシで置
 換されていてもよい $C_1 - _4$ アルコキシ、(21''') $C_1 - _4$ アルキレンジオキシ、
 (22''')ホルミル、(23''') $C_2 - _4$ アルカノイル、(24''') $C_1 - _4$ アルキルスルホニ
 20 ル、(25''') $C_1 - _4$ アルキルスルフィニル、(26''')スルファモイル、(27''')モノ C
 $_1 - _4$ アルキルスルファモイル、(28''')ジ $C_1 - _4$ アルキルスルファモイル、
 (29''')5~6員の芳香族単環式複素環基から選ばれる置換基で置換されていても
 よい] または(30")酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子
 1ないし3種を少なくとも1個含む5~8員の芳香族複素環基または飽和もしくは
 25 は不飽和の非芳香族複素環基 [これらの複素環基は(1''')ハロゲン、(2''')ニトロ、
 (3''')シアノ、(4''')オキソ、(5''')水酸基、(6''')チオール、(7''') $C_1 - _4$ アルキル
 チオ、(8''')アミノ、(9''')モノ $C_1 - _4$ アルキルアミノ、(10''')ジ $C_1 - _4$ アルキ
 ルアミノ、(11''')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、
 チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5~6員の環状アミノ、

- (12'') フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(13'') $C_3 - 7$ シクロアルキル、(14'') カルボキシル、(15'') $C_1 - 4$ アルコキシ-カルボニル、(16'') $C_7 - 10$ アラルキルオキシ-カルボニル、(17'') カルバモイル、(18'') モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(19'') ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(20'') ハロゲン原子または
- 5 $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(21'') ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(22'') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(23'') ホルミル、(24'') $C_2 - 4$ アルカノイル、(25'') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(26'') $C_1 - 4$ アルキルスルフィニルから選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい] (以下、置換基 E 群と略記
- 10 する) から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい] または (b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5～8 員の芳香族複素環基 [この芳香族複素環基は前記置換基 E 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい] を示す] で表される基または (12) 式 $-X''-L-(CH_2)_n-M$ [式中、 X'' は結合手、前記置換基 D 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい $C_1 - 4$ アルキレン基を示し、L は (a) 結合手、(b) 前記置換基 E 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい $C_6 - 10$ アリール、(c) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5～8 員の芳香族複素環基 [この芳香族複素環基は、前記置換基 E 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい]、(d)-O-、
- 15 (e)-S-、(f)-CO-NH-または (g)-NH-CO-を示し、n は 0～3 の整数を示し、M はアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基であり、
- 20

X が

- (1) $-(CH_2)_{f1}-$ ($f1$ は 1～8 の整数を示す。)、
- 25 (2) $-(CH_2)_{g1}-X^1-(CH_2)_{g2}-$ ($g1$ および $g2$ は同一または異なって 0～7 の整数を示す。但し、 $g1$ と $g2$ との和は 0～7 である。 X^1 は NH, O, S, SO または SO_2 を示す) または
- (3) $-(CH_2)_{h1}-X^1-(CH_2)_{h2}-X^2-(CH_2)_{h3}-$ ($h1$, $h2$ および $h3$ は同一または異なって 0～6 の整数を示す。但し、 $h1$, $h2$ および $h3$ の和は 0～6 である。 X^1 およ

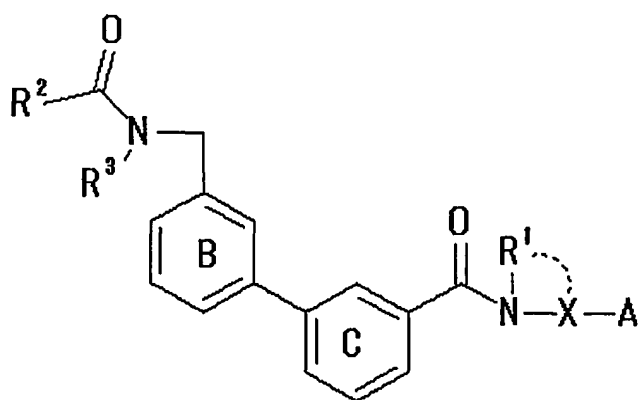
び X^2 はそれぞれNH, O, S, SOまたは SO_2 を示す。但し、 h_2 が0のとき、 X^1 および X^2 の少なくとも一つは好ましくはNHを示す。)の飽和の2価の基および一部の結合が不飽和結合に変換された2価の基であり、

- Aが (1) (a) (1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')オキシ、(5'')水酸基、
 5 (6'')チオール、(7'') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(8'')アミノ、(9'')モノ $C_1 - 4$ アル
 キルアミノ、(10'')ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(11'')テトラヒドロピロール、ピ
 ペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール
 から選ばれる5～6員の環状アミノ、(12'')フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(13'')
 $C_3 - 7$ シクロアルキル、(14'')カルボキシル、(15'') $C_1 - 4$ アルコキシ-カル
 10 ボニル、(16'') $C_7 - 10$ アラルキルオキシ-カルボニル、(17'')カルバモイル、
 (18'')モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(19'')ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイ
 ル、(20'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい C_1
 - 4 アルキル、(21'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていて
 もよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(22'') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(23'')ホルミル、
 15 (24'') $C_2 - 4$ アルカノイル、(25'') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(26'') $C_1 -$
 4 アルキルスルフィニルから選ばれる置換基 (以下、置換基F群と略記する) を
 1～3個有していてもよい $C_1 - 10$ アルキル、(b)前記置換基F群から選ばれ
 る置換基を1～3個有していてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル、(c)前記置換基
 F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_2 - 10$ アルケニル、
 20 (d)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_3 - 8$ シ
 クロアルケニル、(e)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していて
 もよい $C_2 - 10$ アルキニル、(f)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3
 個有していてもよい $C_6 - 14$ アリール、(g)前記置換基F群から選ばれる置換
 基を1～3個有していてもよい $C_6 - 14$ アリール- $C_1 - 6$ アルキル、(h)前
 25 記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジ $C_6 - 14$ アリ
 ール- $C_1 - 6$ アルキル、(i)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有
 していてもよいトリ $C_6 - 14$ アリール- $C_1 - 6$ アルキル、(j)前記置換基F
 群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい酸素原子、硫黄原子および窒
 素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳

5 芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基、(k)ホルミル、 C_{1-10} アルキルカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキルカルボニル、 C_{2-10} アルケニルカルボニル、 C_{3-8} シクロアルケニルカルボニル、 C_{2-10} アルキニルカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルカルボニル、トリ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-10} アルキルスルホニル、 C_{3-8} シクロアルキルスルホニル、 C_{2-10} アルケニルスルホニル、 C_{3-8} シクロアルケニルスルホニル、 C_{2-10} アルキニルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニルまたはトリ- C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルスルホニルから選ばれるアシル（このアシルは前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）または(1)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基がカルボニルまたはスルホニルに結合してなるアシル（このアシルは前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）から選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノまたは(2)(a)ハロゲン、(b)ニトロ、(c)シアノ、(d)水酸基、(e)チオール、(f)アミノ、(g)カルボキシル、(h)ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル、(i)ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(j)ホルミル、(k) C_{2-4} アルカノイル、(l) C_{1-4} アルキルスルホニルから選ばれる置換基を、1～3個有していてもよい環状アミノまたは(3)窒素原子を1個含む、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を1ないし4個含んでいてもよい5～8員の芳香族単環式複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族単環式複素環およびこれらの単環から選ばれる同一または異なった2～3個の環が縮合した環から水素原子1個を除いて形成される基（この複素環基は前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）であり、

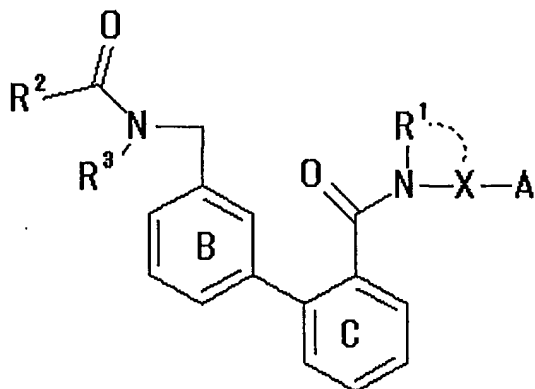
20 R^2 および R^3 が(1)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{1-10} アルキル、(2)前記の置換基D群から選ばれる置換基を

- 1～3個有していてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル、(3) 前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_2 - 10$ アルケニル、(4) 前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_3 - 8$ シクロアルケニル、(5) 前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_2 - 10$ アルキニル、(6) 前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_6 - 14$ アリール、(7) 前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_6 - 14$ アリール- $C_1 - 6$ アルキル、(8) 前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジ $C_6 - 14$ アリール- $C_1 - 6$ アルキル、(9) 前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリ $C_6 - 14$ アリール- $C_1 - 6$ アルキル、
- (10) 式 $-X'''-G-(CH_2)_n-J$ [式中、 X''' は $C_1 - 4$ アルキレンまたは $C_2 - 4$ アルケニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Jは(a) $C_6 - 14$ アリール (この $C_6 - 14$ アリールは、前記の置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または
- (b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基 (この芳香族複素環基は、前記の置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) を示す] または
- (11) 式 $-X''''-L-(CH_2)_n-M$
- [式中、 X'''' は結合手、前記置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_1 - 4$ アルキレンを示し、Lは(a) 結合手、(b) $C_6 - 10$ アリール (この $C_6 - 10$ アリールは、前記の置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(c) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基 (この芳香族複素環基は、前記の置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい)、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基である前記(2)記載の化合物；
- (6) 式



[式中、各記号は前記（２）記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩；

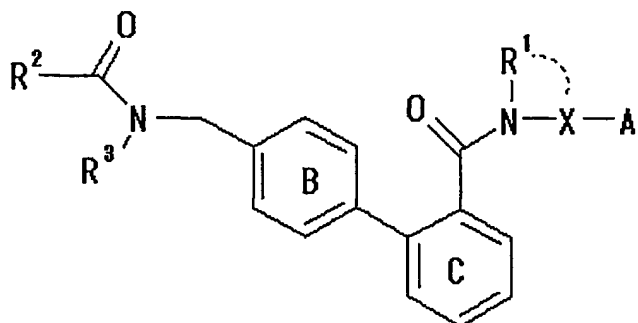
(7) 式



[式中、各記号は前記（２）記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩；

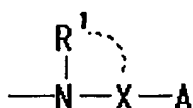
5

(8) 式

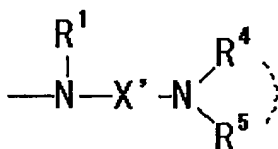


[式中、各記号は前記（２）記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩；

(9) 式



で表される基が式



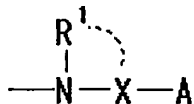
- [式中、 R^1 は (1) 水素原子、(2) C_{1-10} アルキル、(3) C_{3-8} シクロアルキル、(4) C_{2-10} アルケニル、(5) C_{3-8} シクロアルケニル、(6) C_{2-10} アルキニル、(7) C_{6-14} アリール、(8) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(9) ジ C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(10) トリ C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(11) 式 $-X''-G-(CH_2)_n-J$ [式中、 X'' は C_{1-4} アルキレン基または C_{2-4} アルケニレン基を示し、 G は結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-NH-$ または $-NH-CO-$ を示し、 n は 0~3 の整数を示し、 J は (a) C_{6-14} アリールまたは (b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5~8 員の芳香族複素環基を示す] で表される基または (12) 式 $-X'''-L-(CH_2)_n-M$ [式中、 X''' は結合手、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 L は (a) 結合手、(b) C_{6-10} アリール、(c) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5~8 員の芳香族複素環基、(d) $-O-$ 、(e) $-S-$ 、(f) $-CO-NH-$ または (g) $-NH-CO-$ を示し、 n は 0~3 の整数を示し、 M はアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基で示し、 X' は C_{1-6} アルキレンを示し、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル (この C_{1-6} アルキルは、(i) ハロゲン、(ii) ニトロ、(iii) シアノ、(iv) 水酸基、(v) チオール、(vi) C_{1-4} アルキルチオ、(vii) アミノ、(viii) モノ C_{1-4} アルキルアミノ、(ix) ジ C_{1-4} アルキルアミノ、(x) テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる 5~6 員の環状アミノ、(xi) カルボキシル、(xii) C_{1-4} アルコキシカルボニル、(xiii) C_{7-10} アラルキルオ

- キシ-カルボニル、(xiv)カルバモイル、(xv)モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(xvi)ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(xvii)ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(xviii)ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(xix) $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(xx)フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(xxi) $C_3 - 7$ シクロアルキル、(xxii)ホルミル、(xxiii) $C_2 - 4$ アルカノイル、(xxiv) $C_1 - 4$ アルキルスルホニルまたは (xxv) $C_1 - 4$ アルキルスルフィニルから選ばれる置換基 1 ~ 3 個をそれぞれ有していてもよい) を示し、 R^4 と R^5 は結合して隣接する窒素原子と共に 3 ~ 8 員環の環状アミノ基を形成してもよい] で表される基を示す前記 (2) 記載の化合物；

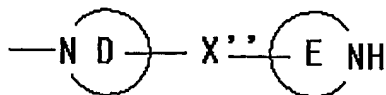
(10) R^4 および R^5 がともに水素原子である前記 (9) 記載の化合物；

(11) R^4 および R^5 が結合して 3 ~ 8 員の飽和含窒素複素環を形成する前記 (9) 記載の化合物；

(12) 式



- 15 で表される基が式



[式中、 X'' は結合手または $C_1 - 4$ アルキレンを、D環およびE環はそれぞれ飽和の 3 ~ 8 員含窒素複素環を示す] で表される基を示す前記 (2) 記載の化合物；

(13) R^2 が式 $-X''-G-(CH_2)_n-J$

- 20 [式中、 X'' は $C_1 - 4$ アルキレン基または $C_2 - 4$ アルケニレン基を示し、G は結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは 0 ~ 3 の整数を示し、Jは (a) $C_6 - 14$ アリール基 (この $C_6 - 14$ アリール基は、(i)ハロゲン、

(ii)水酸基、(iii)ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(iv)ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシまたは(v)スルファモイルから選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基を示す] で表される基を示す前記(2)記載の化合物;

(14) R^2 が式 $-X''''-L-(CH_2)_n-M$

[式中、 X'''' は結合手、 $C_1 - 4$ アルキレン基を示し、Lは、(a)結合手、(b) $C_6 - 14$ アリール、(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基を示す前記(2)記載の化合物;

(15) R^3 が式 $-(CH_2)_p-T$

[式中、pは1～6の整数を示し、Tは(a) $C_6 - 14$ アリール (この $C_6 - 14$ アリールは、(i)ハロゲン、(ii)水酸基、(iii)フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(iv)カルボキシル、(v) $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、(vi)ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(vii)ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(viii) $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(ix)スルファモイル、(x) $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(xi)ジ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイルまたは(xii)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基を示す] で表される基を示す前記(2)記載の化合物;

(16) Tが水酸基、スルファモイル、 $C_1 - 4$ アルキルスルファモイルまたはジ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイルで置換されたフェニル基である前記(14)

記載の化合物；

(17) 3'-{[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル] (4-フェニルブタノイル) アミノ}メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドまたはその塩；

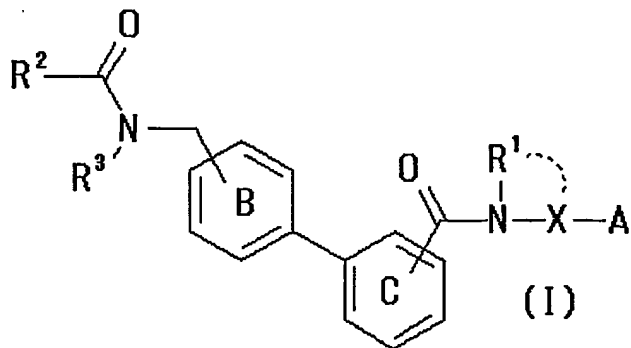
5 (18) 3'-({2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}[(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドまたはその塩；

(19) N-(2-アミノエチル)-3'-{[3-({アミノ(イミノ)メチル}アミノ}メチル)ベンゾイル](1-ナフチルメチル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドまたはその塩；

(20) N-(2-アミノエチル)-3'-{[4-(アミノスルホニル)ベンゾイル](1-ナフチルメチル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドまたはその塩；

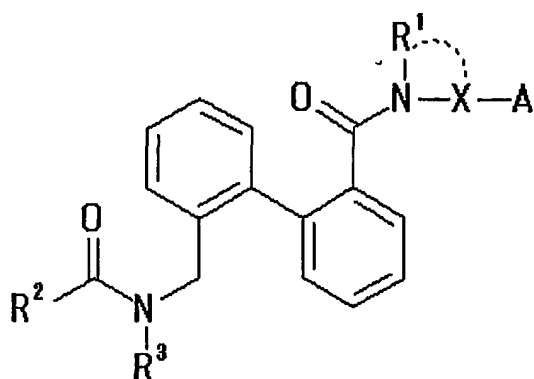
(21) 前記(1)または(2)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；

(22) 式(I)



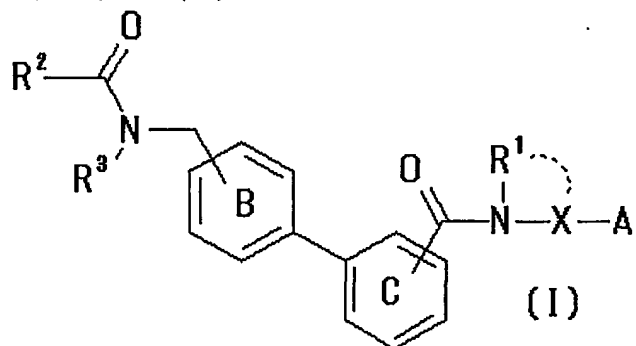
15 [式中、R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、R¹ およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R² は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R³ は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物(但し、式

20



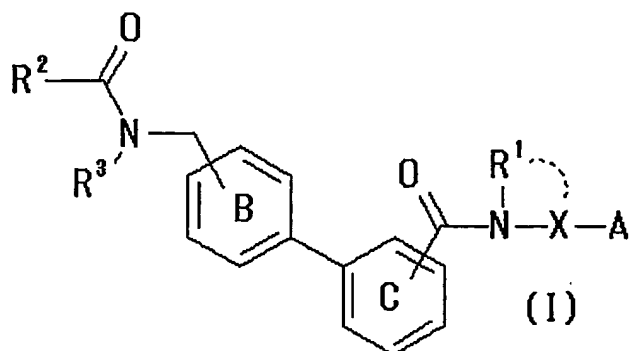
〔式中、記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物および4' - [[(メトキシアセチル) メチルアミノ] メチル] - N - [4 - メトキシ - 3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボキサミドを除く) またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物;

(23) 式 (I)



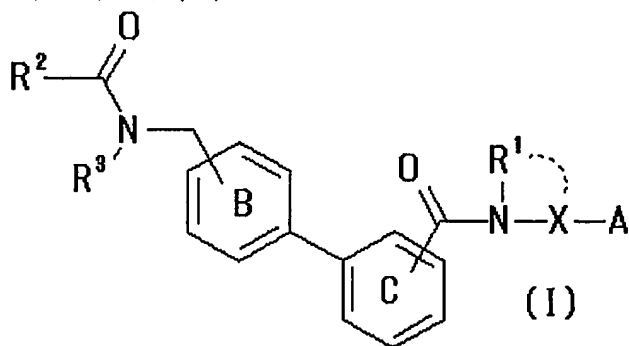
〔式中、R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、R¹ およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R² は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R³ は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなるGPR14拮抗剤;

(24) 式 (I)



- 〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなる血管収縮抑制剤；

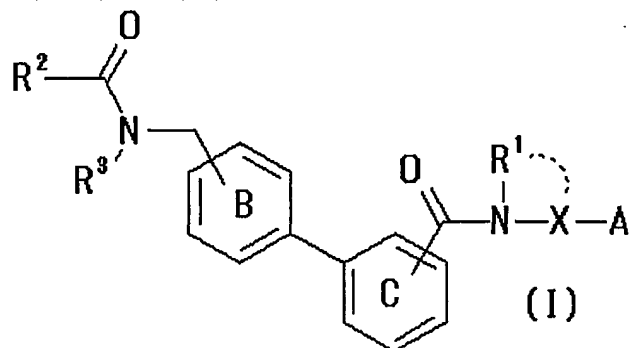
(25) 式 (I)



- 〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン

環を示す。] で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなる高血圧症、動脈硬化、心肥大、心筋梗塞または心不全の予防・治療剤；

(26) 式 (I)



[式中、R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、R¹ およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R² は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R³ は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなるソマトスタチン受容体機能調節剤；

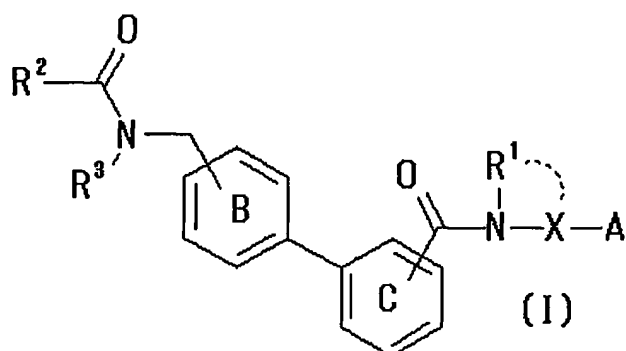
(27) ソマトスタチン受容体作動薬である前記(26)記載のソマトスタチン受容体機能調節剤；

(28) ソマトスタチン受容体拮抗薬である前記(26)記載のソマトスタチン受容体機能調節剤；

(29) ソマトスタチン5型受容体機能調節剤である前記(26)記載のソマトスタチン受容体機能調節剤；

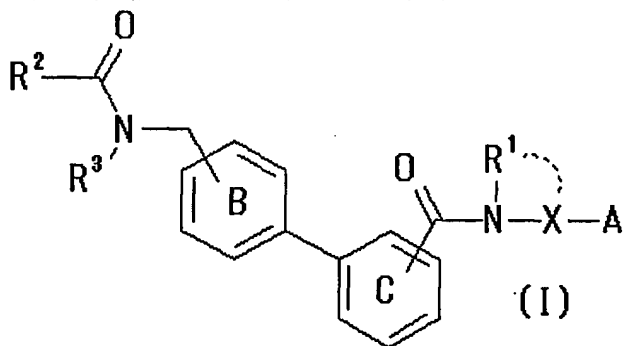
(30) 糖尿病、肥満、糖尿病合併症、中枢性疾患、消化器性疾患、緑内障、先端巨大症または腫瘍の予防・治療剤である前記(26)記載のソマトスタチン受容体機能調節剤；

(31) 哺乳動物に対して式 (I)



〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とするGPR14拮抗方法；

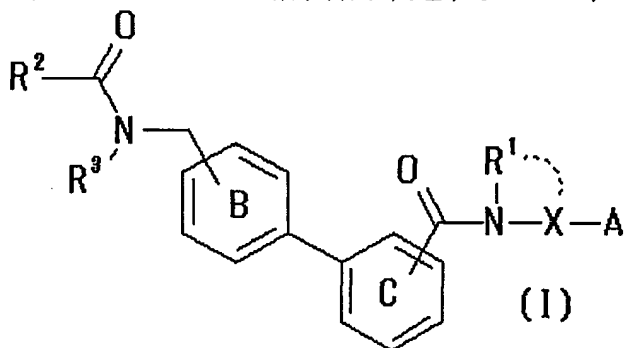
(32) 哺乳動物に対して式 (I)



〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン

環を示す。] で表される化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とするソマトスタチン受容体機能調節方法；

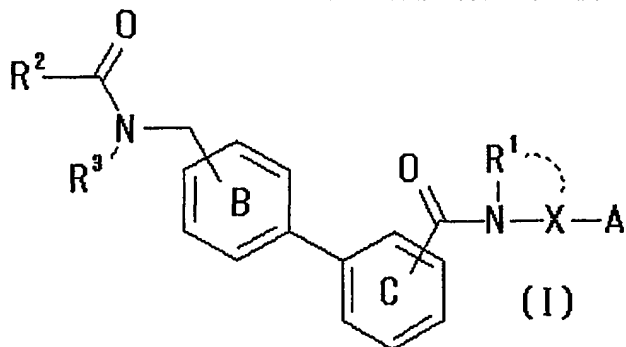
(33) GPR14拮抗剤を製造するための、式(I)



5 [式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物またはその塩の使用；

10

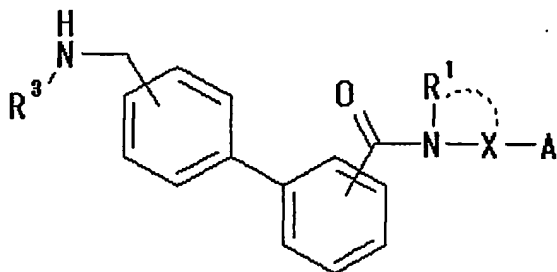
(34) ソマトスタチン受容体調節剤を製造するための、式(I)



15 [式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基

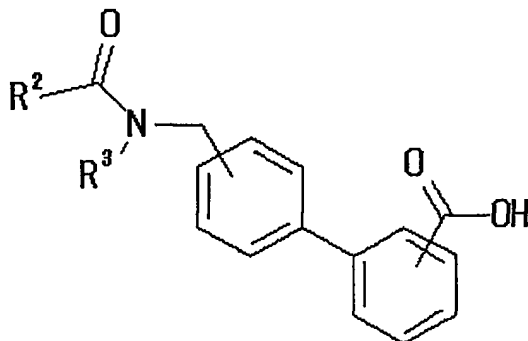
または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物またはその塩の使用；

(35) (i)式

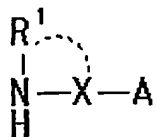


- 5 [式中、各記号は前記（1）記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩と、式 R^2 COOH[式中、 R^2 は前記（1）記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩またはその反応誘導体とを反応させるまたは、

(ii)式



- 10 [式中、各記号は前記（1）記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩またはその反応誘導体と、式



[式中、各記号は前記（1）記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする前記（1）記載の化合物またはその塩の製造法；
などに関する。

発明の実施の態様

本発明におけるGPR14拮抗作用とは、細胞膜上のGPR14蛋白へのリガンド（ウロテンシンIIなど）の結合を競合的または非競合的に阻害する作用のことを言う。

本発明においては、かかるGPR14拮抗作用に基づいて、種々の血管作用（例えば、血管収縮の亢進ないし抑制など）を発現する薬剤が提供されるが、なかでも、ウロテンシンIIにより誘導される強い血管収縮作用を減弱させる作用を示す血管収縮抑制剤が好ましく用いられる。かかる血管収縮抑制剤は、種々の疾患の予防・治療剤として適用することが可能であるが、なかでも、高血圧症、動脈硬化、心肥大、心筋梗塞、心不全などの予防・治療剤、とりわけ、虚血性心筋梗塞、鬱血性心不全などの予防・治療剤として好ましく用いられる。

上記式（I）中、BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」とは、式（I）において明示された置換基以外の置換基をさらに有していてもよいベンゼン環であることを示し、かかる置換基（式（I）において明示された置換基以外の置換基）としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、式 $R^6 - Y -$ で表される基（式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、S, S(O), S(O)₂ など）を、R⁶は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）、シアノ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基などが用いられる。

BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」およびR⁶で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、

（1）アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、

イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる)；

5 (2) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_3-8 シクロアルキルなどが挙げられる)；また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン (例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど)、テトラヒドロナフタレン (例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど) など (好ましくは、インダンなど) を形成していてもよく；さらに、該シクロアルキルは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチル、ビスクロ [2. 2. 2] オクチル、ビスクロ [3. 2. 1] オクチル、ビスクロ [3. 2. 2] ノニルなど (好ましくは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチルなど) の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい；

10

15

(3) アルケニル (例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級(C_2-6)アルケニルなどが挙げられる)；

(4) シクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~8のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

20

(5) アルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2~10のアルキニル、好ましくは低級(C_2-6)アルキニルなどが挙げられる)；

(6) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどの C_6-14 アリール、好ましくは C_6-10 アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる)；

25

(7) アラルキル (例えば、1~3個の C_6-14 アリールを有する C_{1-6} アルキル、好ましくは、フェニル- C_{1-4} アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる)；などが挙げられ、なかでも、アルキルが好ましく、

メチル、エチルなどの $C_1 - 4$ アルキルがさらに好ましく、とりわけ、メチルが好ましく用いられる。

該炭化水素基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、
5 ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、オキソ、
水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチ
オなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキル
アミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペ
リジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員
10 の環状アミノなど）、フェニル-低級（ $C_1 - 4$ ）アルキル、 $C_3 - 7$ シクロア
ルキル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基（例、カル
ボキシ、 $C_1 - 4$ アルコキシ-カルボニル、低級（ $C_7 - 10$ ）アラルキルオ
キシ-カルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ C_1
- 4 アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置
15 換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチ
ルなど）、ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい C_1
- 4 アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオ
ロエトキシなど）、 $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-$
 $O-CH_2-CH_2-O-$ など）、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル（例、アセ
20 チル、プロピオニルなど）、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニ
ル、エタンスルホニルなど）、 $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル（例、メタンスル
フィニル、エタンスルフィニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1
～3個が好ましい。

25 BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベ
ンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」
および R^6 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」
としては、例えば、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原
子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1な

いし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む5～8員の芳香族複素環、飽和または不飽和の非芳香族複素環(脂肪族複素環)等から水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられる。

ここで「芳香族複素環」としては、5～8員(好ましくは5～6員)の芳香族
5 単環式複素環(例えばフラン、チオフエン、ピロール、オキサゾール、イソオキサ
ゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3
-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾ
ール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジ
アゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、
10 ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等)などが挙げられ、
「非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テト
ラヒドロチオフエン、チオラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリン、イミ
ダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサジン、オキサジ
アジン、チアジン、チアジアジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、
15 テトラヒドロピラン、ピペラジン、ピラン、オキセピン、チエピン、アゼピンな
どの5～8員(好ましくは5～6員)の飽和または不飽和の単環式非芳香族複素
環(脂肪族複素環)など、あるいは前記した芳香族単環式複素環の一部または全
部の二重結合が飽和した5～8員の非芳香族複素環などが挙げられる。

20 また、BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」にお
けるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素
環基」および R^6 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素
環基」としては、前記した単環式複素環(単環式芳香族複素環および単環式非芳
香族複素環)および5～8員の環状炭化水素($C_5 - 8$ シクロアルカン、 $C_5 -$
25 8 シクロアルケン、 $C_5 - 8$ シクロアルカジエンなどの5～8員(好ましくは5
～6員)の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素;ベンゼンなどの6員の芳香族炭化
水素;など)から選ばれる2～3個(好ましくは、2個)の環が縮合して形成す
る縮合環から水素原子1個を除いて形成される基などであってもよく、これらの
縮合環は飽和の縮合環、部分的に不飽和結合を有する縮合環、芳香縮合環の何れ

であってもよい。

- かかる縮合環の好ましい例としては、同一または異なった2個の複素環（好ましくは、1個の複素環と1個の芳香族複素環、さらに好ましくは、同一または異なった2個の芳香族複素環）が縮合した環；1個の複素環と1個の同素環（好ましくは、1個の複素環と1個のベンゼン環、さらに好ましくは、1個の芳香族複素環と1個のベンゼン環）が縮合した環；などが挙げられ、このような縮合環の具体例としては、例えば、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリンなどが挙げられる。
- 5 BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」およびR⁶で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環
- 10 が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

- BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「ハロゲン原子」の例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。
- 20

- BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」としては、後述のAで示される「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられるが、なかでも、「置換されていてもよい炭化水素基」（前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など）、「置換されていてもよい複素環基」（前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有して
- 25

いてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など)
および「置換されていてもよいアシル基」(後述のBまたはCで示される「さら
に置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置
換基としての「置換されていてもよいアシル基」と同様な基など)から選ばれる
5 置換基を1~2個有していてもよいアミノ基が好ましく、とりわけ、置換されて
いてもよいアルキル〔例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素な
ど)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオー
ル、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、
モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロー
10 ル、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダ
ゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、フェニル-低級($C_1 - 4$)アルキ
ル、 $C_9 - 7$ シクロアルキル、エステル化またはアミド化されていてもよいカル
ボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、低級($C_7 -$
 10)アラルキルオキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカ
ルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子または C_1
15 $- 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル(例、トリフルオロメ
チル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換さ
れていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメ
トキシ、トリフルオロエトキシなど)、 $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ(例、 $-O$
20 $-CH_2 - O -$ 、 $-O - CH_2 - CH_2 - O -$ など)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アル
カノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル
(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルフィ
ニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などから選ばれる置
換基1~3個をそれぞれ有していてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロ
25 ピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イ
ソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルな
どの $C_1 - 10$ アルキル、好ましくは低級($C_1 - 6$)アルキルなど]を1~2
個有していてもよいアミノ基が好ましい。

また、BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基（例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など）を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」としては、水素、「置換されていてもよい炭化水素基」（前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など）、「置換されていてもよい複素環基」（前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など）などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したものなどが挙げられるが、好適な例として、

(1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチ

ル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる) ;

5 (3) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_3-7 シクロアルキルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級(C_2-6)アルケニルなどが挙げられる) ;

10 (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基 (例えば、フェニル、ピリジルなどが挙げられる) などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したものの (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピパロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等) が挙げられ、上記した

20 (2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6) 置換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基 (例、カルボキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボ

ニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル (例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

10

BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、水素、「置換されていてもよい炭化水素基」(前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など) などがカルボニルオキシ基に結合したものなどが挙げられるが、好適な例として、

15

(1) 水素、

20

(2) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$ アルキル、好ましくは低級($C_1 - 6$) アルキルなどが挙げられる) ;

25

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 - 7$ シクロアルキルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級($C_2 - 6$) アルケニルなどが挙げられる) ;

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

5 (6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) などがカルボニルオキシ基に結合したもの、より好ましくはカルボキシル、低級 (C_{1-6}) アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルなど) などが挙げられ、上記した(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および

10 (6) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子または

15 C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル (例、メタン

20 スルホニル、エタンスルホニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルフィニル (例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるべ

ンゼン環が有していてもよい置換基としての「アミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、

(1) 水酸基；

5 (2) 「置換されていてもよいアミノ基」(前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものなど)；などがカルボニル基と結合したものなどが挙げられる。

10 BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基は、1～4個(好ましくは、1～2個)同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよい。また、BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が2個以上の置換基を有する場合、これらのうち、2個の置換基が互いに結合して、例えば、低級($C_1 - 6$)アルキレン(例、トリメチレン、テトラメチレンなど)、
15 低級($C_1 - 6$)アルキレンオキシ(例、 $-CH_2 - O - CH_2 -$ 、 $-O - CH_2 - CH_2 -$ など)、低級($C_1 - 6$)アルキレンジオキシ(例、 $-O - CH_2 - O -$ 、 $-O - CH_2 - CH_2 - O -$ など)、低級($C_2 - 6$)アルケニレン(例、 $-CH_2 - CH = CH -$ 、 $-CH_2 - CH_2 - CH = CH -$ 、 $-CH_2 - CH = CH - CH_2 -$ など)、低級($C_4 - 6$)アルカジエニレン(例、 $-CH = CH - CH = CH -$ など)などを形成していてもよい。
20

BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、式 $R^6 - Y -$ で表される基(式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^6 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)などが好ましく、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、式 $R^6 - Y -$ で表される基(式中、Yは酸素原子または酸化されてい

25

てもよい硫黄原子を、 R^6 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) などがさらに好ましく、とりわけ、低級 ($C_1 - 4$) アルキル、ハロゲン原子などが好ましい。

5 BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」としては、それぞれ明示された置換基以外の置換基を有していないベンゼン環が好ましい。

上記式 (I) 中、 R^1 、 R^2 および R^3 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、

10 (1) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$ アルキル、好ましくは低級 ($C_1 - 6$) アルキルなどが挙げられる) ;

15 (2) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 - 8$ シクロアルキルなどが挙げられる) ; また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン (例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど)、テトラヒドロナフタレン (例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど) など (好ましくは、インダンなど) を形成していてもよく ; さらに、該シクロアルキルは、炭素数 1~2 の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチル、ビスクロ [2. 2. 2] オクチル、ビスクロ [3. 2. 1] オクチル、ビスクロ [3. 2. 2] ノニルなど (好ましくは、炭素数 1~2 の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチルなど) の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい ;

25 (3) アルケニル (例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数 2~10 のアルケニル、好ましくは低級 ($C_2 - 6$) アルケニルなどが挙げられる) ;

(4) シクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数 3~

8のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) アルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2~10のアルキニル、好ましくは低級 ($C_2 - 6$) アルキニルなどが挙げられる) ;

5 (6) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどの $C_6 - 14$ アリール、好ましくは $C_6 - 10$ アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる) ;

(7) アラルキル (例えば、1~3個の $C_6 - 14$ アリールを有する $C_1 - 6$ アルキル、好ましくは、フェニル- $C_1 - 4$ アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ;

10 (8) 式 $-X'''-G-(CH_2)_n-J$

[式中、 X''' は $C_1 - 4$ アルキレン基または $C_2 - 4$ アルケニレン基を示し、G は結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0~3の整数を示し、Jは置換されていてもよい芳香環基を示す] で表される基または

(9) 式 $-X''''-L-(CH_2)_n-M$

15 [式中、 X'''' は結合手、 $C_1 - 4$ アルキレン基を示し、Lは、(a) 結合手、(b) 置換されていてもよい芳香環基、(c)-O-、(d)-S-、(e)-CO-NH-または(f)-NH-CO-を示し、nは0~3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基 ; などが挙げられる。

上記式中、JおよびLで示される置換されていてもよい芳香環基としては、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい芳香族複素環基などが挙げられる。

JおよびLで示される「置換されていてもよいアリール基」における「アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチルなどの $C_6 - 14$ アリール、好ましくは $C_6 - 10$ アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる。

25 JおよびLで示される「置換されていてもよい芳香族複素環基」における「芳香族複素環基」としては、例えば、 R^6 で例示された「置換されていてもよい複素環基」における「置換されていてもよい芳香族複素環基」と同様なものなどが挙げられるが、なかでも、置換基を有していてもよい5~6員の芳香族単環式複素環基が好ましく、ここで、5~6員の芳香族単環式複素環基としては、例えば

フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、
 イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1,
 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 3-チアジア
 5 ゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-ト
 リアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、
 ピリミジン、ピラジン、トリアジンなどが挙げられる。

 JおよびLで示される「置換されていてもよい芳香環基」における「芳香環
 基」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン
 （例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換され
 10 ていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど）、置換さ
 れていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 -$
 4 アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリ
 ン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-
 オキソ-1-ピペリジニルなどの5～6員の環状アミノなど）、フェニル-低級
 15 ($C_1 - 4$) アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、エステル化またはアミド化さ
 れていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシ-カル
 ボニル、低級($C_7 - 10$) アラルキルオキシ-カルボニル、カルバモイル、モ
 ノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど）、ハ
 ロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル
 20 （例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン原子または $C_1 -$
 4 アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ（例、メトキシ、エト
 キシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 $C_1 - 4$ アルキレ
 ンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など）、ホル
 ミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 - 4$
 25 アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、 $C_1 -$
 4 アルキルスルフィニル（例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど）、
 置換されていてもよいスルファモイル基（例、スルファモイル、モノ $C_1 - 4$ ア
 ルキルスルファモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイルなど）、置換されて
 いてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基などが挙げられ、置換基

の数としては、1～3個が好ましい。

R^1 、 R^2 および R^3 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、
5 ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、オキソ、
水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチ
オなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキル
アミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペ
リジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-
10 ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニルなどの5～6員の環状アミノなど）、
フェニル-低級（ $C_1 - 4$ ）アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、エステル化ま
たはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ ア
ルコキシ-カルボニル、低級（ $C_7 - 10$ ）アラルキルオキシ-カルボニル、カ
ルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモ
15 イルなど）、ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$
アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン原
子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ（例、
メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 $C_1 - 4$
アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$
20 $-$ など）、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルな
ど）、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニル
など）、 $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル（例、メタンスルフィニル、エタンスル
フィニルなど）、置換されていてもよいスルファモイル基（例、スルファモイル、
モノ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイルな
25 ど）、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基などが
挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

R^1 、 R^2 および R^3 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換
基としての「置換されていてもよいアリール基」における「アリール基」として

は、例えば、フェニル、ナフチルなどの $C_6 - 14$ アリール、好ましくは $C_6 - 10$ アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる。

該「アリール基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されてい
 5 もよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど）、置換されてい
 てもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アル
 キルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チ
 オモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、フ
 10 ェニル-低級（ $C_1 - 4$ ）アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、エステル化また
 はアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アル
 コキシーカルボニル、低級（ $C_7 - 10$ ）アラルキルオキシカルボニル、カル
 バモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイ
 ルなど）、ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい C_1
 15 $- 4$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン原子
 または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ（例、メ
 トキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 C_1
 $- 4$ アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$
 $-$ など）、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルな
 ど）、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニル
 20 など）、 $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル（例、メタンスルフィニル、エタンスル
 フィニルなど）、置換されていてもよいスルファモイル基（例、スルファモイル、
 モノ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイルな
 ど）、5～6員の芳香族単環式複素環（例えばフラン、チオフェン、ピロール、
 オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、
 25 ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,
 3,4-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾ
 ール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリア
 ザゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリア
 ジン等）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

R^1 、 R^2 および R^3 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した R^6 で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様なものなどが挙げられる。

5 上記式 (I) 中、 R^2 で示される「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」の置換基としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい炭化水素基、複素環基、アシル基などが好ましい。該「アミノ基」が置換されている場合の置換基の数は、1 ないし 2 個である。

10 該 R^2 で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としての炭化水素基としては、例えば、

 (1) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級 (C_{1-6}) アルキルなどが挙げられる) ;

15 (2) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_3-8 シクロアルキルなどが挙げられる) ; また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン (例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど) 、テトラヒドロナフタレン (例、
20 テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど) など (好ましくは、インダンなど) を形成していてもよく ; さらに、該シクロアルキルは、炭素数 1~2 の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチル、ビスクロ [2. 2. 2] オクチル、ビスクロ [3. 2. 1] オクチル、ビスクロ [3. 2. 2] ノニルなど (好ましくは、炭素数 1~2 の直鎖状
25 の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチルなど) の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい ;

 (3) アルケニル (例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数 2~10 のアルケニル、好ましくは低級 (C_2

- ₆) アルケニルなどが挙げられる) ;
- (4) シクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~8のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;
- 5 (5) アルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2~10のアルキニル、好ましくは低級 (C₂ - ₆) アルキニルなどが挙げられる) ;
- (6) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆ - ₁₄ アリール、好ましくはC₆ - ₁₀ アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる) ;
- 10 (7) アラルキル (例えば、1~3個のC₆ - ₁₄ アリールを有するC₁ - ₆ アルキル、好ましくは、フェニル-C₁ - ₄ アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ; などが挙げられる。

該R² で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としての複素環基としては、例えば、前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」およびR⁶ で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが挙げられる。

20 該R² で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としてのアシル基としては、例えば、(1) 水素または炭化水素基 (前記したR² で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としての炭化水素基と同様の基など) が、カルボニル基またはスルホニル基に結合したもの、(2) 複素環基 (前記したR² で示される「置換されていてもよい複素環基」の置換基としての複素環基と同様の基など) が、カルボニル基またはスルホニル基に結合したもの、な
25 どが好ましい。

該「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていても

よいアシル基」の置換基としては、例えば、前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および R^6 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」の置換基と同様のものなどが挙げられる。該置換基の数としては、1～3個が好ましい。

上記式(I)中、 R^1 としては、水素原子または置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルが好ましく、水素原子または $C_1 - 4$ アルキルがさらに好ましく、とりわけ、水素原子が好ましく用いられる。

上記式(I)中、 R^2 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、式 $-X'''-G-(CH_2)_n-J$ [式中、 X''' は $C_1 - 4$ アルキレン基または $C_2 - 4$ アルケニレン基を示し、Gは結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-NH-$ または $-NH-CO-$ を示し、nは0～3の整数を示し、Jは置換されていてもよい芳香環基を示す]で表される基または式 $-X''''-L-(CH_2)_n-M$ [式中、 X'''' は結合手、 $C_1 - 4$ アルキレン基を示し、Lは、(a)結合手、(b)置換されていてもよい芳香環基、(c) $-O-$ 、(d) $-S-$ 、(e) $-CO-NH-$ または(f) $-NH-CO-$ を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す]で表される基が好ましく、JおよびLで示される置換されていてもよい芳香環基としては、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5～6員の芳香族単環式複素環基などが好ましい。

上記式(I)中、 R^3 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルが好ましく、なかでも、式 $-(CH_2)_p-T$ [式中、pは1～6の整数を示し、Tは置換されていてもよい芳香環基を示す]で表される基が好ましい。

ここで、Tで示される「置換されていてもよい芳香環基」としては、前記したJで示される「置換されていてもよい芳香環基」と同様な基が挙げられるが、Tで示される「置換されていてもよい芳香環基」における「芳香環基」としては、フェニル基が好ましく、Tで示される「置換されていてもよい芳香環基」における「芳香環基」が有していてもよい置換基としては、水酸基、置換されていても

よいスルファモイル基（例、スルファモイル、モノ C_{1-4} アルキルスルファモイル、ジ C_{1-4} アルキルスルファモイルなど）などが好ましい。

- また、上記式 (I) 中、 R^1 および X が結合して環を形成する場合における
- 5 「環」としては、含窒素複素環であれば、飽和の環および不飽和の環の何れでもよく、環の大きさに制限はないが、なかでも、3～8員の含窒素複素環が好ましく、とりわけ、飽和の3～8員の含窒素複素環、すなわち、式



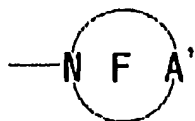
〔式中、D環は飽和の3～8員含窒素複素環を示す〕で表されるものが好ましい。

- かかる「3～8員の含窒素複素環」としては、例えば、窒素原子を1個含み、
- 10 さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を1ないし4個（好ましくは1ないし2個）含んでいてもよい3～8員の含窒素複素環などが挙げられ、より具体的には、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、ピペリジン、モルホリン、
- 15 チオモルホリン、ピペラジン、アゼピンなどの3～8員（好ましくは5～6員）の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の単環式非芳香族複素環（脂肪族複素環）などが挙げられる。

- また、該「3～8員の含窒素複素環」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、前記したBまたはCで示される「さらに置換されていて
- 20 もよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

- さらに、上記式 (I) 中、 R^1 はAで示される「置換されていてよいアミノ基」と結合して環を形成していてもよく、かかる「環」としては、少なくとも2
- 25 個の窒素原子を含有する複素環であれば、飽和の環および不飽和の環の何れでもよく、環の大きさに制限はないが、なかでも、3～8員の含窒素複素環が好まし

く、とりわけ、飽和の3～8員の含窒素複素環、すなわち、式



〔式中、A' は置換されていてもよい窒素原子を示し、F環は飽和の3～8員含窒素複素環を示す〕で表されるものが好ましい。

上記式中、A' で示される「置換されていてもよい窒素原子」における「窒素原子」が有していてもよい置換基としては、後述のAで示される「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。

かかる「3～8員の含窒素複素環」としては、例えば、窒素原子を2個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を1ないし4個（好ましくは1ないし2個）含んでいてもよい3～8員の含窒素複素環などが挙げられ、より具体的には、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサジアジン、チアジアジン、ピペラジン、ジアゼピンなどの3～8員（好ましくは5～6員）の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の単環式非芳香族複素環（脂肪族複素環）などが挙げられる。

また、該「3～8員の含窒素複素環」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

上記式中、Xで示される「直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサー」としては、「直鎖部分の原子数が1～12である2価の基」であれば何れでもよく、例えば、

(1) $-(CH_2)_{f1}-$ (f1は1～12の整数、好ましくは1～8の整数、さらに好ましくは1～6の整数、特に好ましくは1～4の整数を示す。)、

(2) $-(CH_2)_{g1}-X^1-(CH_2)_{g2}-$ ($g1$ および $g2$ は同一または異なって0～11の整数を示す。但し、 $g1$ と $g2$ との和は0～11である。 X^1 はNH, 0, S, SOまたはSO₂を示す)、

5 (3) $-(CH_2)_{h1}-X^1-(CH_2)_{h2}-X^2-(CH_2)_{h3}-$ ($h1$, $h2$ および $h3$ は同一または異なって0～10の整数を示す。但し、 $h1$, $h2$ および $h3$ の和は0～10である。 X^1 および X^2 はそれぞれNH, 0, S, SOまたはSO₂を示す。但し、 $h2$ が0のとき、 X^1 および X^2 の少なくとも一つは好ましくはNHを示す。) などの飽和の2価の基および一部の結合が不飽和結合に変換された2価の基などが挙げられ、具体的には、例えば、 $-O-(CH_2)_{k3}-$ ($k3$ は0～11の整数)、 $-(CH_2)_{k3}-O-$ ($k3$ は0～11の整数)、 $-S-(CH_2)_{k3}-$ ($k3$ は0～11の整数)、 $-(CH_2)_{k3}-S-$ ($k3$ は0～11の整数)、 $-NH-(CH_2)_{k3}-$ ($k3$ は0～11の整数)、 $-(CH_2)_{k3}-NH-$ ($k3$ は0～11の整数)、 $-(CH_2)_{k4}-$ ($k4$ は1～12の整数)、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-SO_2-NH-$ などの2価の基などが挙げられる。

10

Xとしては、直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基がさらに好ましく、なかでも、C₁ - 4 アルキレン、C₂ - 4 アルケニレンなどが好ましく、とりわけC₁ - 4 アルキレンが好ましく用いられる。

15

Xとしての2価の基は、任意の位置（好ましくは炭素原子上）に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、直鎖部分を構成する2価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよく、例えば、上記BまたはCで示される「さらに置換されていてよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基と同様な基およびオキシ基などが挙げられる。かかる置換基は、1～4個（好ましくは、1～2個）同一または異なって、該2価の基のいずれの位置に置換していてもよい。また、Xとしての2価の基の置換基同士が結合して環を形成していてもよく、かかる「環」としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどのC₅ - 7 シクロアルカン；ベンゼンなどが挙げられる。

20

25

Xとしての2価の基が有していてもよい好ましい置換基の例としては、低級(C₁ - 6) アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネ

5 オペンチル、ヘキシルなど)、低級 ($C_3 - 7$) シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、ホルミル、低級 ($C_2 - 7$) アルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、低級 ($C_1 - 6$) アルコキシカルボニル、低級 ($C_1 - 6$) アルコキシ、水酸基、オキソなどが挙げられる。

上記式中、Aで示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、「置換されていてもよい炭化水素基」(前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など)、「置換されていてもよい複素環基」(前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など)および「置換されていてもよいアシル基」(前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」と同様な基など)から選ばれる置換基を1~2個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、Aで示される「置換されていてもよいアミノ基」は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基 (例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など) を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数として

は、1～3個が好ましい。

Aで示される「置換されていてもよいアミノ基」におけるアミノ基の置換基としては、

- 5 (1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級（ C_{1-6} ）アルキルなどが挙げられる）；
- 10 (2) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シアノオクチルなどの C_3-8 シクロアルキルなどが挙げられる）；該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン（例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど）、テトラヒドロナフタレン（例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒド
- 15 ロナフタレン-6-イルなど）など（好ましくは、インダンなど）を形成していてもよく；さらに、該シクロアルキルは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[3.2.2]ノニルなど（好ましくは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、
- 20 さらに好ましくは、ビスクロ[2.2.1]ヘプチルなど）の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい；
- (3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級（ C_2-6 ）アルケニルなどが挙げられる）；
- 25 (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；
- (5) 置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル- C_{1-4} アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；

- (6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数2~4のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1~4のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられる) ;
- 5 (7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) ;
- (8) 置換されていてもよい複素環基 (例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘ
- 10 テロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロ
- 15 ピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基など) ; などが好ましい。

- 上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されてい
- 20 てもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアラルキル、(6) 置換されていてもよいアシル、(7) 置換されていてもよいアリール、および
- (8) 置換されていてもよい複素環基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ、エト
- 25 キシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{1-4} アルキレンジオキシ (例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル (例、アセチル、プロピ

- オニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、フェニル-低級($C_1 - 4$)アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ
- 5 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、カルボキシ基、低級($C_1 - 4$)アルコキシカルボニル、低級($C_7 - 10$)アラルキルオキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイル
- 10 ル(好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級($C_1 - 4$)アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級($C_1 - 4$)アルコキシ、フェニル-低級($C_1 - 4$)アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、シアノ、水酸基など)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。
- 15 Aで示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、とりわけ、置換されていてもよいアルキル[例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピ
- 20 ロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、低級($C_7 - 10$)アラルキルオキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど)、ハロゲ
- 25 ン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{1-4} アルキレンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、フェニル

ー低級 ($C_1 - 4$) アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル (例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど) などから選ばれる置換基 1 ~ 3 個をそれぞれ有していてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$ アルキル、好ましくは低級 ($C_1 - 6$) アルキルなど] を 1 ~ 2 個有していてもよいアミノ基が好ましい。

10

上記式中、Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」としては、窒素原子を 1 個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種 (好ましくは 1 ないし 2 種) を 1 ないし 4 個 (好ましくは 1 ないし 2 個) 含んでいてもよい 5 ~ 8 員の芳香族単環式複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族単環式複素環 (脂肪族複素環) 等; およびこれらの単環から選ばれる同一または異なった 2 ~ 3 個の環が縮合した環等から水素原子 1 個を除いて形成される基などが挙げられる。また、Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」は、窒素原子または炭素原子の何れを介してXと結合していてもよいが、炭素原子を介してXと結合するのが好ましい。

20

ここで「芳香族単環式複素環」としては、5 ~ 8 員 (好ましくは 5 ~ 6 員) の芳香族単環式複素環 (例えばピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等) などが挙げられ、「非芳香族単環式複素環」としては、例えば、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサジン、オキサジアジン、チアジ

25

ン、チアジアジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、アゼピンなどの5～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和の単環式非芳香族複素環（脂肪族複素環）など、あるいは前記した芳香族単環式複素環の一部又は全部の二重結合が飽和した5～8員の非芳香族複素環などが挙げられる。

5

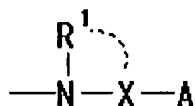
Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

10

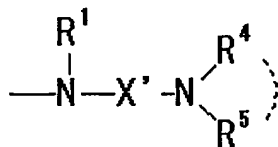
Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」としては、5～6員の含窒素複素環基が好ましく、飽和の5～6員の含窒素複素環基がさらに好ましく、なかでもピロリジン、ピペリジン、ピペラジン（好ましくは、1個の窒素原子を含有する飽和の5～6員の含窒素複素環基）などが好ましい。

15

上記式中、式

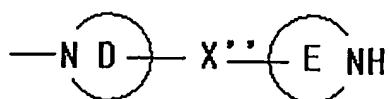


で表される基としては、式



〔式中、 R^1 は前記と同意義を示し、 X' は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基を示し、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 R^4 と R^5 は結合して環を形成してもよい〕で表される基；式

20



〔式中、X' は結合手または置換されていてもよいC₁ - 4 アルキレン基を、D環およびE環はそれぞれ飽和の3～8員含窒素複素環を示す〕で表される基；などが好ましく用いられる。

前記式中、X' で示される「置換されていてもよいC₁ - 6 アルキレン基」における「C₁ - 6 アルキレン基（好ましくは、C₁ - 4 アルキレン基）」が有していてもよい置換基としては、Xとしての2価の基が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。

前記式中、R⁴ およびR⁵ で示される「置換されていてもよいC₁ - 6 アルキル基」としては、例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、C₁ - 4 アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノC₁ - 4 アルキルアミノ、ジC₁ - 4 アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基（例、カルボキシル、C₁ - 4 アルコキシカルボニル、低級（C₇ - 10）アラルキルオキシカルボニル、カルバモイル、モノC₁ - 4 アルキルカルバモイル、ジC₁ - 4 アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン原子またはC₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよいC₁ - 4 アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン原子またはC₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよいC₁ - 4 アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、C₁ - 4 アルキレンジオキシ（例、-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-など）、フェニル-低級（C₁ - 4）アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、ホルミル、C₂ - 4 アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C₁ - 4 アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、C₁ - 4 アルキルスルフィニル

(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど) などから選ばれる置換基 1～3 個をそれぞれ有していてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどの低級 ($C_1 - 6$) アルキルなどが挙げられる。

前記式中、 R^4 と R^5 が結合して環を形成し、隣接する窒素原子と共に環状アミノ基 (例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5～6 員環の環構成窒素原子から水素原子 1 個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など; 好ましくは、ピロリジノ、ピペラジノ、ピペリジノなどの飽和の 5～6 員環状アミノ基など; さらに好ましくは、ピロリジノなど) を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1～3 個が好ましい。

前記式中、 X'' で示される「置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキレン基」における「 $C_1 - 4$ アルキレン基」が有していてもよい置換基としては、 X としての 2 価の基が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。

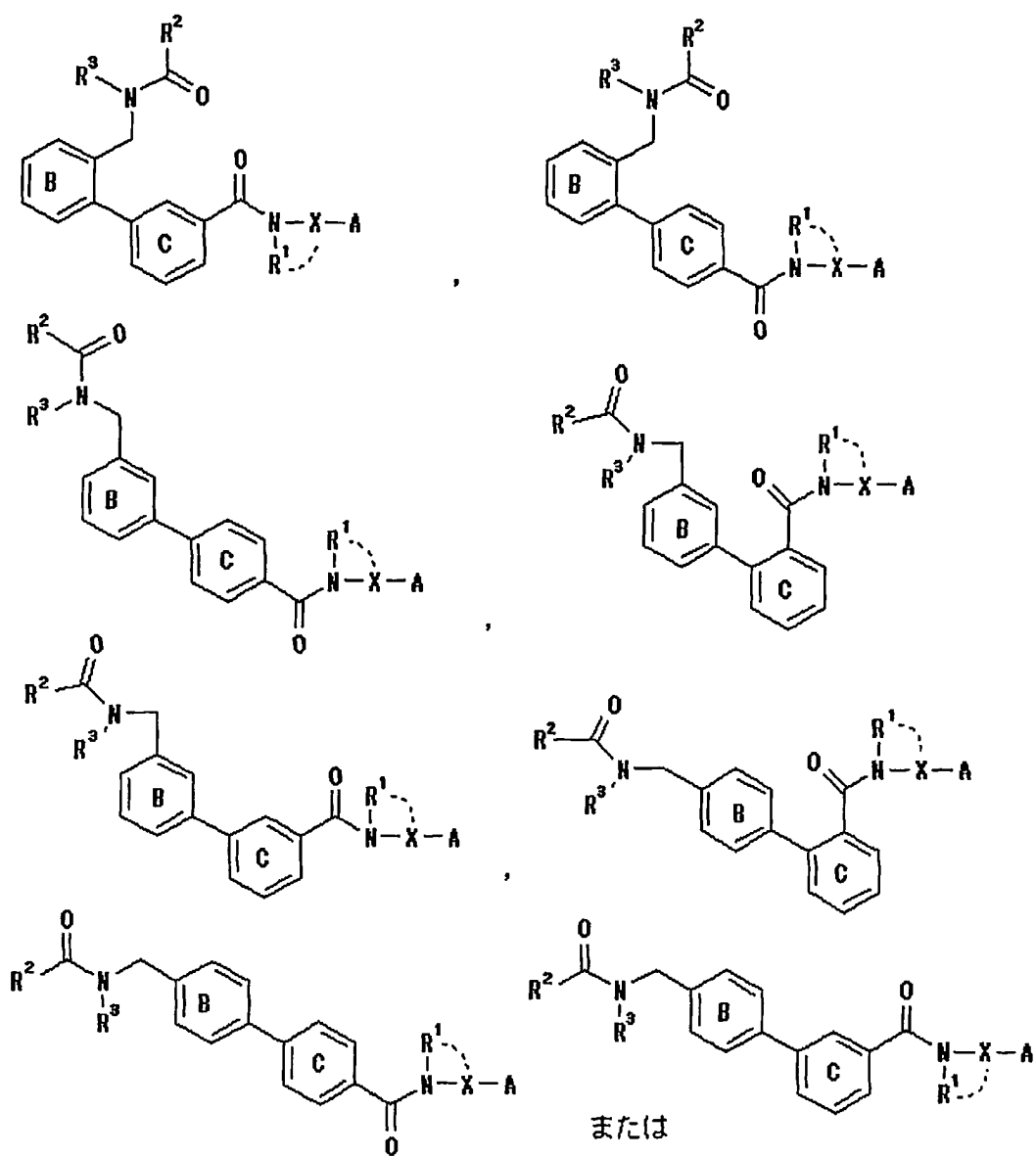
前記式中、D 環および E 環で示される「飽和の 3～8 員含窒素複素環」としては、例えば、窒素原子を 1 個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種 (好ましくは 1 ないし 2 種) を 1 ないし 4 個 (好ましくは 1 ないし 2 個) 含んでいてもよい 3～8 員の含窒素複素環などが挙げられ、より具体的には、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チ

アジアジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、アゼピンなどの3～8員（好ましくは5～6員）の飽和または不飽和（好ましくは飽和）の単環式非芳香族複素環（脂肪族複素環）などが挙げられる。

5 また、該「3～8員の含窒素複素環」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

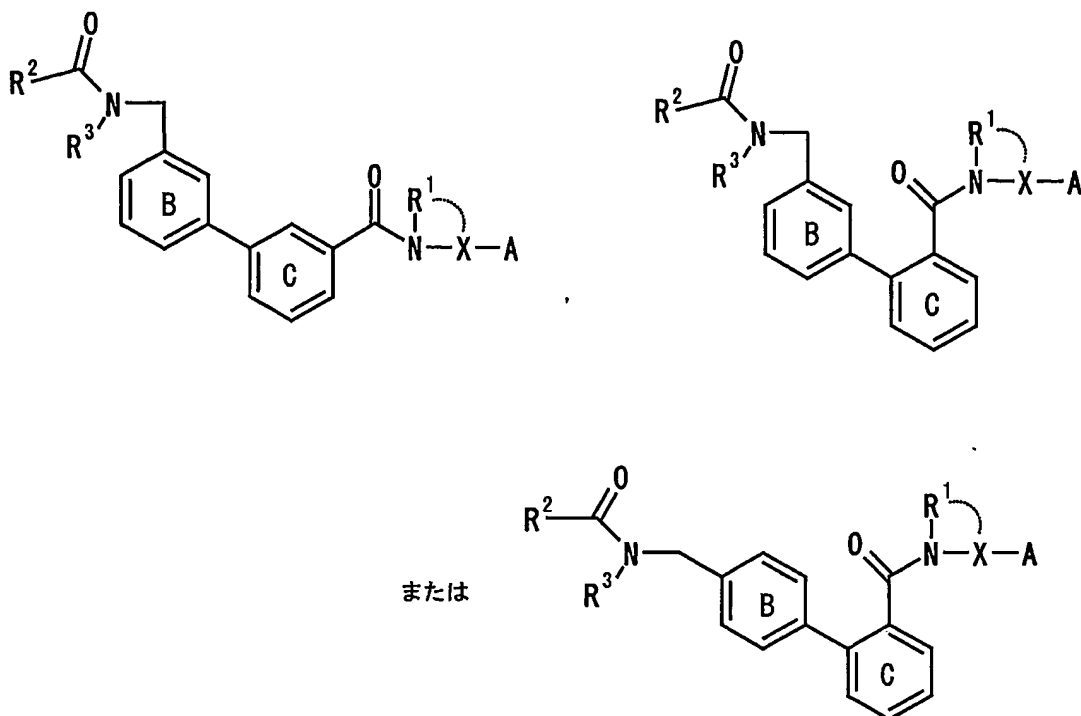
10 また、D環およびE環で示される「3～8員の含窒素複素環基」は、窒素原子または炭素原子の何れを介してX'と結合していてもよいが、炭素原子を介してX'と結合するのが好ましい。

15 上記式（I）中、B環およびC環の置換基として明示されている基は、置換可能な何れの位置に置換していてもよいが、式（I）で表される化合物またはその塩は、
式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕の何れかの構造を有することが好ましい。

なかでも、式



で表される構造を有することが好ましい。

式 (I) で表される化合物のなかでもとりわけ、

- 5 3'-{[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル] (4-フェニルブタノイル) アミノ}メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、
- 3'-({2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}[(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、
- 10 N-(2-アミノエチル)-3'-{[[3-({[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}メチル)ベンゾイル](1-ナフチルメチル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド、
- N-(2-アミノエチル)-3'-{[[4-(アミノスルホニル)ベンゾイル](1-ナフチルメチル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドなどが好ましく用いられる。
- 15

本発明で用いられる式 (I) で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容

される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

5 無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

10 無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタン

15 スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

本発明で用いられる式（I）で表される化合物は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。また、本発明で用いられる式（I）で表される化合物が、

20 コンフィグレーション・アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォマーなどとして存在する場合には、所望により、自体公知の分離・精製手段でそれぞれを単離することができる。また、本発明で用いられる式（I）で表される化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段により、（S）体、

25 （R）体に分離することができ、各々の光学活性体ならびにラセミ体のいずれについても、本発明に包含される。

本発明で用いられる式（I）で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（I）と称することがある。〕はプロドラッグとして用いてもよく、かかるプロ

ドラッグとしては、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

また、化合物（I）は同位元素（例、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I など）などで標識されていてもよい。

本発明の化合物（I）は、単独で、または薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。

非経口的投与の形態としては、例えば、注射剤、点滴、坐剤などが挙げられる。

- 薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤など
- 5 として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適
- 10 な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられ
- 15 る。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが
- 20 挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、
- 25 ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐

剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

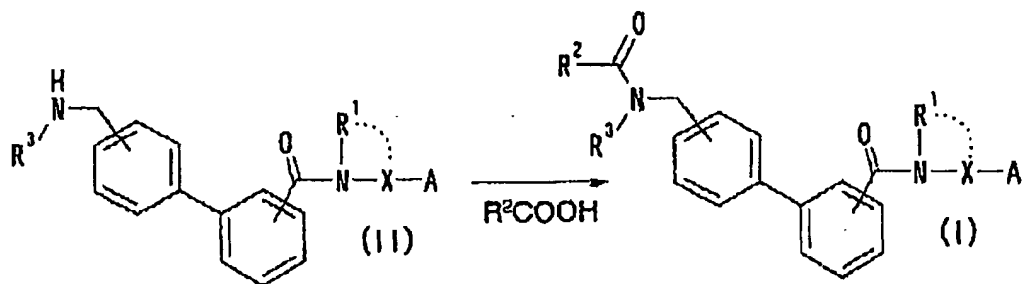
5

式 (I) で表される化合物またはその塩の製造法を以下に示す。なお、以下の製造法で示す原料物質および中間体は、式 (I) で表される化合物の塩と同様な塩を形成していてもよい。

製造法

10 式 (I) で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム 1 によって製造することができる。

スキーム 1



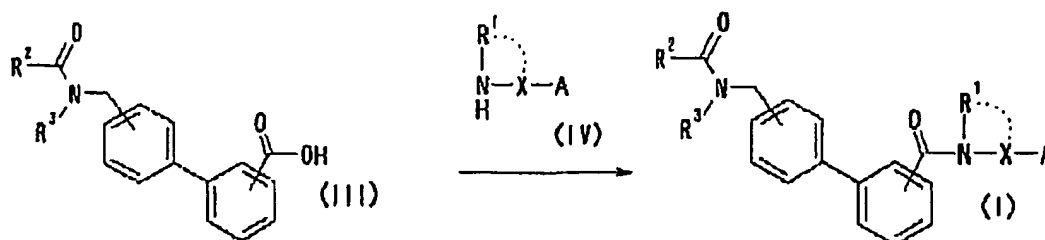
[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

式 (I) で表される化合物またはその塩は、式 (II) で表される化合物と式
 15 R^2COOH で表されるカルボン酸、その反応性誘導体またはこれらの塩とを溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。カルボン酸の反応性誘導体としては、酸無水物、活性エステル（例えば、p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステルなど）、酸ハラ
 20 イド（例えば、酸クロリド、酸ブロミドなど）、イミダゾリドあるいは混合酸無水物（例えば、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物など）等が挙げられる。その具体例としては、例えば、式 $-\text{COOH}$ で表される基が式 $-\text{COQ}$ [式中、Qは脱離基〔例、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、メタンス

ルホニルキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど]を示す]で表される基となっている化合物などが挙げられる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチレンジアミン、4-メチルモルホリン等の有機塩基あるいはアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）等が挙げられる。用いる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドおよびその塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、ベンゾトリアゾール-1-イルートリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルフォスホリルアジド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-カルボキシイミド等が挙げられる。これらは単独あるいは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール等との組み合わせで用いてもよい。このとき式 (II) で表される化合物またはその塩1モルに対して、式 R^2COOH で表されるカルボン酸またはその塩は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられ、縮合剤は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし6モル当量用いられる。このとき反応温度は、-50ないし200℃、好ましくは-20ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし96時間好ましくは0.5ないし72時間で、より好ましくは1ないし24時間である。

式 (I) で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム 2 によっても製造することができる。

スキーム 2



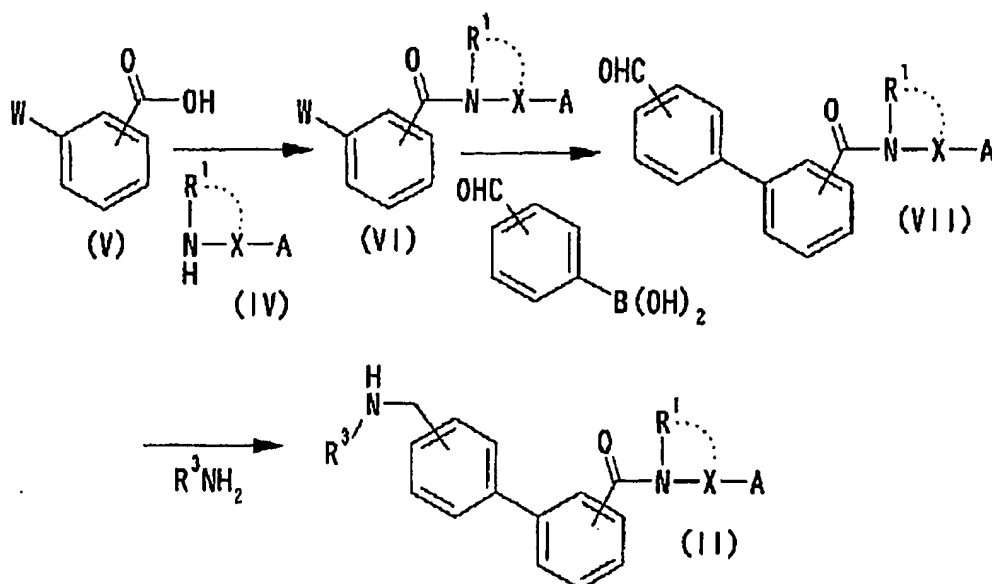
[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

- 5 式 (I) で表される化合物またはその塩は、式 (III) で表される化合物、その反応性誘導体またはこれらの塩と、式 (IV) で表される化合物またはその塩とを溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。式 (III) で表される化合物の反応性誘導体としては、酸無水物、活性エステル（例えば、p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステルなど）、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミドなど）、イミダゾリドあるいは混合酸無水物（例、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物など）等が挙げられる。その具体例としては、例えば、式 (III) で表される化合物の式 -COOH で表される基が式 -COQ [式中、Qは脱離基 [例、ハロゲン原子
- 10 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、メタンスルホニルキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど] を示す] で表される基となっている化合物などが挙げられる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ハロゲン系溶媒
- 15 （例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチレンジアミン、4-メチルモルホリン等の有機塩基あるいはアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カ
- 20

リウム等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸水素塩(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)等が挙げられる。用いる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドおよびその塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、ベンゾトリアゾール-1-イルートリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルフォスホリルアジド等が挙げられる。これらは単独あるいは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール等との組み合わせで用いてもよい。このとき式(III)で表される化合物またはその塩1モルに対して、式(IV)で表される化合物またはその塩は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられ、縮合剤は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし6モル当量用いられる。このとき反応温度は、-50ないし200℃、好ましくは-20ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし96時間好ましくは0.5ないし72時間で、より好ましくは1ないし24時間である。

式(II)で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム3によって製造することができる。

スキーム3



[式中、Wはハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

式 (VI) で表される化合物またはその塩は、式 (V) で表される化合物、その反応性誘導体またはこれらの塩と、式 (IV) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は前記スキーム 2 に例示した縮合反応と同様の条件等を用いる。

式 (VII) で表される化合物またはその塩は、式 (VI) で表される化合物またはその塩を、ホルミルベンゼンボロン酸またはそのエステル体もしくは無水物と、溶媒中塩基性条件下において遷移金属触媒の存在下で反応させて製造することができる。用いる溶媒としては例えば水、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、*N,N*-ジメチルホルムアミドが挙げられる。これらの溶媒は単独または必要に応じて二種またはそれ以上多種類を適当割合混合して用いてもよい。用いる塩基としては例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸水素塩（例えば、炭

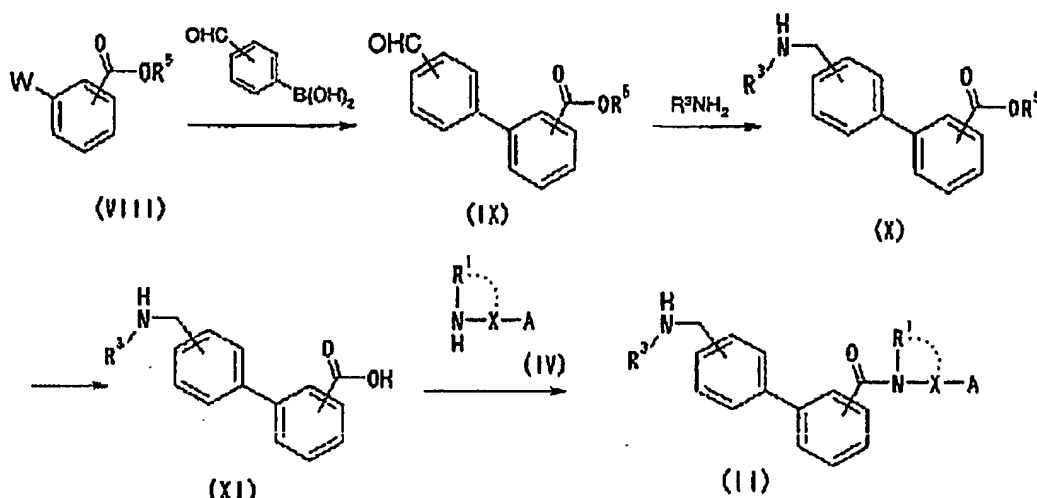
酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチレンジアミン、4-メチルモルホリン等が挙げられる。用いる遷移金属触媒としては例えばパラジウム触媒[例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等]などが挙げられる。このとき式(VI)で表される化合物またはその塩1モルに対して、ホルミルベンゼンボロン酸またはそのエステル体もしくは無水物は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられ、遷移金属触媒は0.01ないし1モル当量、好ましくは0.05ないし0.2モル当量用いられる。このとき反応温度は、0ないし200℃、好ましくは50ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし48時間好ましくは1ないし24時間である。

式(II)で表される化合物またはその塩は、式(VII)で表される化合物またはその塩と、式 R^3NH_2 で表されるアミンまたはその塩とを用いて、還元的アミノ化反応の条件により製造することができる。還元的アミノ化反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等)アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、式(VII)で表される化合物またはその塩と、式 R^3NH_2 で表されるアミンまたはその塩とを、金属水素錯化合物(例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等)の存在下反応することにより製造することができる。このとき式(VII)で表される化合物またはその塩1モルに対して、式 R^3NH_2 で表されるアミンまたはその塩を0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられ、金属水素錯化合物は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられる。このとき反応温度は、0ないし200℃、好ましく

は20ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし96時間好ましくは1ないし24時間である。

式(II)で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム4によっても製造することができる。

スキーム4



[式中、 R^5 は置換基を有してもよい $C_1 - 6$ アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、フェニル、トリチル、シリル等を示す、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

式(IX)で表される化合物またはその塩は、式(VIII)で表される化合物またはその塩を、ホルミルベンゼンボロン酸またはそのエステル体もしくは無水物と、溶媒中塩基性条件下において遷移金属触媒の存在下で反応させて製造することができる。この反応は前記スキーム3の式(VI)で表される化合物またはその塩から式(VII)で表される化合物またはその塩への反応について例示したものと同様の条件等を用いる。

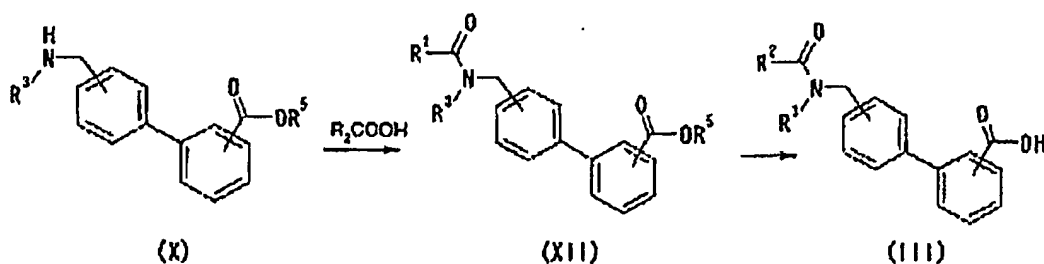
式(X)で表される化合物またはその塩は、式(IX)で表される化合物またはその塩と、式 R^3NH_2 で表されるアミンまたはその塩とを還元的アミノ化反応の条件により製造することができる。この反応は前記スキーム3の式(VII)で表される化合物またはその塩から式(II)で表される化合物またはその塩への反応について例示したものと同様の条件等を用いる。

式 (XI) で表される化合物またはその塩は、式 (X) で表される化合物またはその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができる。すなわち、式 (X) で表される化合物またはその塩を、例えば水、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等）等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、鉱酸（例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸等）またはアルカリ金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）を用いて 0 ないし 150℃、好ましくは 20 ないし 50℃ で反応することにより製造することができる。このときの酸および塩基の強さとしては、0.1 ないし 10 規定前後がよく、反応時間は 1 ないし 72 時間である。

式 (II) で表される化合物またはその塩は、式 (XI) で表される化合物、その反応性誘導体またはこれらの塩と、式 (IV) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は前記スキーム 2 に例示した縮合反応と同様の条件等を用いる。

式 (III) で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム 5 によって製造することができる。

スキーム 5



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

式 (XII) で表される化合物またはその塩は、前記のスキーム 4 で製造法を例示した式 (X) で表される化合物と、式 R^2COOH で表されるカルボン酸、その反応性誘導体またはこれらの塩とを溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。この反応は前記スキーム 1 に例示した縮

合反応と同様の条件等を用いる。

式 (III) で表される化合物またはその塩は、式 (XII) で表される化合物またはその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができる。この反応は前記スキーム 4 の式 (X) で表される化合物またはその塩から式 (XI) で表される化合物またはその塩への反応について例示したものと同様の条件等を用いる。

このようにして得られる化合物 (I) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

上記の各製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来さない限り、化合物 (I) と同様な塩を形成していてもよい。

また、上記各反応において、原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニルなど)、ホルミル、フェニルカルボニル、 $C_1 - 6$ アルキルオキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル (例えば、ベンズオキシカルボニルなど)、 $C_7 - 10$ アラルキルオキシカルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は 1 ないし 3 個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_1 -$

。アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ホルミル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、 $C_7 - 10$ アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ホルミル、フェニルオキシカルボニル、 $C_7 - 10$ アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_1 - 6$ アルキル、フェニル、 $C_7 - 10$ アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の導入および除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・ケミストリー（J.F.W. McOmieら、プレナムプレス社）に記載の方法〕が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

本発明の化合物（I）は、強いGPR14拮抗作用を有するので、種々の血管作用（例えば、血管収縮の亢進ないし抑制など）を発現する薬剤として用いることができるが、なかでも、血管収縮抑制剤が好ましく用いられる。

また、本発明の化合物（I）は、種々の疾患（例、循環器系疾患など）の予防・治療剤として適用することが可能であるが、なかでも、高血圧症、動脈硬化、高血圧症、心肥大、心筋梗塞、心不全、敗血症ショックなどの予防・治療剤、とりわけ、虚血性心筋梗塞、鬱血性心不全などの予防・治療剤として好ましく用いられる。

さらに、本発明の化合物（I）は、低毒性で安全に使用することができる。

本発明の化合物（I）のGPR14拮抗剤としての1日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人（体重50Kg）1人当たり活性成分〔例えば、化合物（I）〕として約0.1～100mg、好ましくは約1～50mgであり、さらに好ましくは約1～20mgであり、1日当たり1を1回又は2から3回にわけて投与する。

本発明の化合物（I）は、他の薬剤（特に、高血圧症の予防・治療剤など）と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品（例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど）、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品（例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど）なども本発明の医薬組成物に含まれる。

本発明のGPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩と組み合わせて用いられる他の薬剤の具体的な例としては、

高血圧治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネترون）、アゾセミド（ダイアート）など〕、降圧薬〔例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナラプリル（レニベース）、塩酸デラプリルなど）及びCa拮抗薬（マニジピン、アムロジピンなど）、 α または β 受容体遮断薬など〕など；

慢性心不全治療薬：強心薬〔例、強心配糖体（ジゴキシンなど）、 β 受容体刺激薬（デノパミンおよびドブタミンなどのカテコラミン製剤）およびPDE阻害薬など〕、利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、スピロラク톤（アルダ

クトン) など] , ACE阻害薬 [例、マレイン酸エナラプリル (レニベース) など] 、Ca 拮抗薬 [例、アムロジピンなど] および β 受容体遮断薬など ;

抗不整脈薬 : ジソピラミド、リドカイン、硫酸キニジン、酢酸フレカイニド、塩酸メキシレチン、塩酸アミオダロン、および β 遮断薬、Ca 拮抗薬など ;

- 5 血栓形成予防治療薬 : 血液凝固阻止薬 [例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム (ワーファリン) , 血液凝固因子X a 阻害薬ならびに凝固線溶系のバランス是正機能を有する薬剤] , 血栓溶解薬 [例、t P A, ウロキナーゼ、プロウロキナーゼなど] , 抗血小板薬 [例、アスピリン、スルフィンピラゾロ (アンツーラン) , ジピリダモール (ペルサンチン) , チクロピジン (パナルジン) , シロスタゾール (プレタール) , G P I I b / I I I a 拮抗薬 (レオプロなど) など] など ;

冠血管拡張薬 : ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤など ;

心筋保護薬 : 心臓A T P - K 用 開口薬、Na - H 交換阻害薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など ;

- 15 などが挙げられる。

また本発明の化合物 (I) は、ソマトスタチン受容体調節作用 (ソマトスタチン受容体作動作用 / 拮抗作用) を有する。すなわち、化合物 (I) は、ソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。該「細胞内情報伝達系」としては、例えばアデニレートシクラーゼ、 K^{+} チャンネル、 Ca^{2+} チャンネル、蛋白質脱リン酸化、ホスホリパーゼC / イノシトール 3 - リン酸産生系、MAP キナーゼ、 Na^{+} / H^{+} 交換系、ホスホリパーゼA 2、NF - κ B などの転写因子が関与する細胞内情報伝達系などが挙げられる。また、化合物

- 20 (I) は、ソマトスタチンが関与する直接的または間接的な細胞増殖抑制作用またはアポトーシス作用も調節する。

さらに、化合物 (I) は、毒性も低く、哺乳動物 (例、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト) の各ソマトスタチン受容体に作用する (例えば、拮抗作用あるいは作動作用) ことにより、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および (または) 分泌を亢進あるいは抑制す

る。

該「ホルモン」としては、例えば、成長ホルモン（GH）、成長ホルモン遊離
ホルモン（GHRH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、プロラクチン、インス
リン、グルカゴンなどが挙げられる。該「増殖因子」としては、例えば、インシ
5 ュリンライクグロースファクター-1（IGF-1）および 血管内皮増殖因子
（VEGF）などが挙げられる。該「生理活性物質」としては、例えば、バソア
クティブインテスティナルポリペプチド（VIP）、ガストリン、グルカゴン様
ペプチド-1、アミリン、サブスタンス-P、CCK（コレシストキニン）、ア
ミラーゼ、インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-1（IL-
10 1）などのインターロイキン類、TNF- α などのサイトカイン、カージオトロ
ピンなどが挙げられる。

したがって、化合物（I）は、安全であり、前記細胞内情報伝達系の異常（例、
過度の亢進または抑制を伴う疾患など）、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホル
15 モン、増殖因子、生理活性物質などの産生および（または）分泌の異常を伴う疾
患、成長および免疫、胃腸、代謝機能などの亢進などに有用である。

例えば、化合物（I）は、（1）先端巨大症、TSH産生腫瘍、非分泌性（非
機能性）下垂体腫瘍、異所性ACTH（アドレノコルチコトロピン）産生腫瘍、
髄様甲状腺癌、VIP産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、イ
20 ンスリノーマ、カルチノイドなどの腫瘍の治療薬、（2）インスリン依存性また
は非依存性糖尿病、あるいはこれら糖尿病に関連した種々の疾患、すなわち糖尿
病合併症（例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候
群、起立性低血圧症など）の治療薬、（3）高インスリン血症の改善または食欲
の抑制などによる肥満、過食症などの治療薬、（4）急性膵炎、慢性膵炎、膵
25 臓・腸フィステル、出血性潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、胃酸過多症、逆流性食道炎
などの治療薬、（5）ヘリコバクター・ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤
（例、ガストリン分泌亢進の抑制剤など）、（6）内視鏡胆道膵管造影に伴うア
ミラーゼの分泌抑制剤、さらには膵臓外科手術の予後治療薬、（7）小腸の吸収
能低下、分泌亢進または消化管の運動能異常に起因する下痢（例、Short

- b o w e l 症候群など)、癌化学療法などの薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、V I P 産生腫瘍などの神経内分泌腫瘍に起因する下痢、A I D S に起因する下痢、骨髄移植などに伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神経叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する
- 5 下痢、好酸球増加症に起因する下痢などの治療薬、(8) ダンピング症候群、過敏性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患などの治療薬、(9) 腫瘍または癌(例、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌など)、白血病(例、好塩基性白血球の白血病・慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫など)などの治療薬; 該治療薬は、単独または他の制癌剤(例、タモキシフェン、LHRHアゴニスト、LHRHアンタゴニスト、インターフェロン- α 、 β および γ 、インターロイキン-2など)と併用して用いることができる、(10) 肥大性心筋症、動脈硬化症、心弁膜症、心筋梗塞(特に、経皮経管冠動脈形成術後の心解梗塞)、再血管形成の予防・治療薬、(11) 食道静脈瘤出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、(12) 免疫系に作用する生理活性物質(例、サブスタンスP、タヒキニン、サイトカインなど)の分泌の調節作用に基づき、例えば、全身性または局所性の炎症に伴う疾患(例、多発性動脈炎、リュウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー(例、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎など)など)の治療薬、(13) 神経調節因子の産生・分泌に影響を及ぼすことから、例えば、痴呆症(例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多発性痴呆など)、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安障害、睡眠障害、多発性硬化症などの治療薬、(14) 眼疾患(例、緑内障など)などの治療薬、(15) 急性バクテリア髄膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、
- 10 脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、A I D S 感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髄腫、骨軟化症、骨粗しょう症、骨ペーチェット症、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症ショック、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高
- 15
- 20
- 25

グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎などの予防・治療薬として有用であり、(16)臓器移植、火傷、創傷、脱毛症などの治療などにも用いられ、(17)慢性あるいは急性疼痛(例、術後疼痛、炎症性疼痛、歯痛、骨疾患(例、関節炎、リウマチ、骨粗鬆症など))にともなう疼痛)の抑制・緩和など、鎮痛剤としても有用である。さらに、(18)化合物(I)に直接または適当なスペーサーを介して放射性物質(例、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{111}In など)を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージング、または、(19)化合物(I)に直接または適当なスペーサーを介して制癌剤を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲティングに用いることもできる。

さらに、ソマトスタチンは、例えば、成長ホルモンの分泌に関与しており(特にSSTR2)、化合物(I)を直接あるいは成長ホルモンの分泌を促進する目的で用いられ、成長ホルモンそれ自体と同一の効果または用途を有する。したがって、化合物(I)は、成長ホルモンやIGF-1の不足に起因する疾患や症状の予防・治療に用いることができる。

該「成長ホルモンやIGF-1の不足に起因する疾患・症状の予防・治療」としては、インスリン依存性(I型)または非依存性(II型)糖尿病、あるいはこれら糖尿病に関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など)の治療、糖質コルチコイドの異化副作用の防止、骨粗鬆症の予防・治療、免疫系の刺激(リンパ球などの血球の増加促進、抗菌作用や抗ウイルス作用の強化)、火傷、創傷治療の促進、骨折治療の加速、急性または慢性腎臓疾患の治療、成人あるいは幼児期の成長ホルモン不足に伴う疾患・症状(短身、成長遅延)の治療・改善、肥満症の治療、外科手術後の回復の促進、プラダーヴィリ症候群およびターナー症候群に関連する成長遅延の改善、子宮内成長遅延および骨格形成異常の治療、末梢神経障害の治療、ヌーナン症候群、精神分裂病、うつ病などの治療、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の治療・予防、肺不全および換気依存症の治療、吸収不良症候群の治療、ガンまたはAIDSなどによる悪液質

および蛋白喪失の改善、TPN（合計非経口栄養）の際の患者の体重増加や蛋白質付着の促進、高インスリン血症の治療、排卵誘発の促進、更年期障害の改善、老人の体質改善などが挙げられる。

5 また家畜などの哺乳動物に対しても、成長の促進、ミルク生産の増加、免疫系刺激による抗菌・抗ウイルス作用の強化、羊における羊毛成長の刺激などに有用である。

化合物（I）は、各種併用薬剤とともに用いてもよい。

10 例えば、骨粗鬆症の治療においては他の骨粗鬆症治療剤（例えば、ビスホスホネート系薬剤、ビタミンD製剤、カルシトニン製剤、PTH製剤、オステナなど）と併用することもできる。

15 糖尿病あるいはその関連疾患の治療においては、他の糖尿病治療薬（例えば、トログリタゾン、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩などのチアゾリジンジオン系薬剤；グルカゴン拮抗薬；アカルボース、ボグリボースなどの α -グルコシダーゼ阻害剤；インスリン製剤；スルフォニル尿素剤またはスルホンアミド剤（例、グリベンクラミド、トルブタミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリクラジド、グリブゾール、グリメピリドなど）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドなどのインスリン分泌促進剤；メトフォルミン、ブフォルミンなどのビグアナイド剤など）と併用することが出来る。

20 また、他の成長ホルモン分泌を促進するホルモン（例えば、GHRH）あるいはGH、IGF-1と併用することも可能である。

25 更年期障害の改善においては、例えば、ホルモン補充療法（例えば、エストロジェン剤、ラロキシフェン、タモキシフェンによる治療法）と併用することが出来る。

免疫系の昂進を目的とする場合には、サイトカイン類あるいはサイトカイン作用増強剤と併用することもできる。

本発明の化合物（I）を、成人の先端巨大症患者、糖尿病合併症、難治性下剤、糖尿病又は肥満に対して用いる場合、その一日当たりの投与量は、患者の状態や

体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人（体重50Kg）1人当たり活性成分〔例えば、化合物（I）〕として約0.05～1000mg、好ましくは約10～150mgである。

- 5 以下に実験例、製剤例、参考例、合成例、実施例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。しかし、これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。

本願明細書の配列番号は、以下の配列を示す。

- 10 〔配列番号：1〕

ヒトGPR14タンパク質をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：2〕

- 15 ヒトGPR14タンパク質をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：3〕

5'側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されたヒトGPR14タンパク質cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：4〕

- 20 参考例2で確認されたヒトGPR14タンパク質をアミノ酸配列を示す。

〔配列番号：5〕

参考例4で合成したヒト・SSTR cDNAの塩基配列に基づいたDNAオリゴマーS5-1の塩基配列を示す。

〔配列番号：6〕

- 25 参考例4で合成したヒト・SSTR cDNAの塩基配列に基づいたDNAオリゴマーS5-2の塩基配列を示す。

参考例1 ヒト骨格筋由来cDNAを用いたPCR法によるヒトGPR14受容体cDNAの増幅

ヒト骨格筋由来cDNA（クロンテック社）を鋳型として用い、配列番号：1 および配列番号：2の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅を行なった。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA鋳型 2.5 μ l、合成DNAプライマー各0.2 μ M、0.2 mM dNTPs、Advantage2 polymerase mix（クロンテック社）1 μ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、95°C・60秒の加熱の後、95°C・30秒、72°C・3分のサイクルを5回繰り返し、その後、95°C・30秒、70°C・3分のサイクルを5回繰り返し、さらに、95°C・30秒、68°C・3分のサイクルを20回繰り返して最後に68°C・3分の加熱を行なった。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

参考例2 PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例1で行なったPCR後の反応産物は0.8%の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、GENECLEAN SPIN（バイオ101社）を用いてDNAを回収した。Eukaryotic TOPOTM TA Cloning kit（インビトロゲン社）の処方に従い、回収したDNAを動物細胞発現用プラスミドベクター-pcDNA3.1/V5/Hisへクローニングしてタンパク発現用プラスミドpcDNA3.1-hGPR14を構築した。これをエシェリヒア コリ（Escherichia coli）DH5 α competent cell（東洋紡）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンを含むLB寒天培地中で選択し、滅菌したつま楊枝を用いて分離して形質転換体E. coli DH5 α /pcDNA3.1-hGPR14を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、Quiawell 8 Ultra Plasmid kit（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさおよび方向性を確認し

た。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社) を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列を解析し、全ての配列が報告されているヒト GPR14遺伝子 (EP 0 859 052 A1) の配列の5' 側にSal I認識配列が付加し、3' 側にSpe I認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した (配列番号: 3および配列番号: 4)。ただし、配列番号: 3のヒトGPR14遺伝子の配列中1133番目の塩基は該報告 (EP 0 859 052 A1) ではCと記載されているが、本実施例で決定した配列ではGであった。いずれの塩基についても翻訳されたアミノ酸は同一である。

10

参考例3 ヒトGPR14発現CHO細胞の作製

参考例2で作製した形質転換体E. coli DH5 α /pcDNA3.1-hGPR14を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いてpcDNA3.1-hGPR14のプラスミドDNAを調製した。これをCellPfect Transfection Kit (アマシヤムファルマシアバイオテック社) を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 x 10⁵または1 x 10⁶個のCHO dhfr⁻細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である0.4 mg/mlのG418 (ギブコBRL社) および10%透析ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトGPR14発現CHO細胞である形質転換細胞 (CHO/hGPR14) のコロニーを選択した。

15

20

実験例1 ヒトGPR14発現細胞膜画分の調製

1 x 10⁸個のCHO/GPR14細胞に10 mlのホモジネートバッファー (10 mM NaHCO₃, 5 mM EDTA, 0.5 mM PMSF, 1 μ g/ml pepstatin, 4 μ g/ml E64, 20 μ g/ml leupeptin) を添加し、ポリトロン (12,000 rpm、1分間) を用いて破碎した。細胞破碎液を遠心 (1,000 g, 15分間) して上清を得た。次にこの上清を超遠心分離 (Beckman type 30ローター、30,000 rpm, 1時間) し、得られた沈殿物をヒトGPR14発現CHO細胞膜画分とした。

25

実験例2 アイソトープ標識ヒトウロテンシンII の作製

結合阻害実験に使用するためのアイソトープ標識ヒトウロテンシンII を以下のようにして作製した。ヒトウロテンシンII (株式会社 ペプチド研究所製) 5
5 μg を25 μl の0.4 M酢酸ナトリウム (pH 5.6) に溶解し、これに200 ngのラクトパーオキシダーゼ (和光純薬) を加えた後、1 mCiの $[^{125}\text{I}]$ -ヨウ化ナトリウム (アマシャムファルマシアバイオテク社) および200 ngの過酸化水素 (10 μl) を加えた。室温で10分間静置した後、さらに200 ngの過酸化水素 (10 μl) を加えて10分間静置した。これをTSKgel ODS-80T₅ カラム (4.6 mm x 25 cm、トーン
10 ー) を用いたHPLCによって精製し、 $[^{125}\text{I}]$ 標識ヒトウロテンシンII を得た。

実験例3 試験化合物のヒトGPR14発現細胞膜画分とアイソトープ標識ウロテンシンII を用いた結合阻害実験

ヒトGPR14発現CHO細胞膜画分を膜希釈緩衝液 (20mMリン酸緩衝液
15 (pH7.3), 150mM NaCl, 5mM MgCl₂, 0.1% BSA, 0.05% CHAPS, 0.5mM PMSF, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ Pepstatin, 20 $\mu\text{g/ml}$ Leupeptin, 4 $\mu\text{g/ml}$ E-64) で希釈して、タンパク質濃度3 $\mu\text{g/ml}$ のアッセイ用細胞膜画分溶液を作った。96穴マイクロプレートにアッセイ用膜画分溶液85 μl ずつ分注し、総結合を調べるために1nM $[^{125}\text{I}]$ 標識ヒトウロテンシンII を含む膜希釈緩衝液10 μl 、ジメチルスルホキシドを膜希釈緩衝液で5容量倍に希釈した液5 μl 、非特異的結合を調べるために1nM $[^{125}\text{I}]$ 標識
20 ヒトウロテンシンII を含む膜希釈緩衝液10 μl 、20 μM 非アイソトープ標識ヒトウロテンシンII を含む20%ジメチルスルホキシド含有膜希釈緩衝液5 μl 、試験化合物の結合阻害活性を調べるために試験化合物のジメチルスルホキシド溶液を膜希釈緩衝液で5容量倍に希釈した液5 μl 、1nM $[^{125}\text{I}]$ 標識ヒトウロテンシンII
25 を含む膜希釈緩衝液10 μl をそれぞれ添加して25°Cで3時間反応させた。混合液をフィルタープレート (GF/C、ワットマン社) で濾過し、さらにフィルターを膜希釈緩衝液0.2mlで3回洗浄した後、マイクロシンチ20 (パッカード社製) を20 μl 添加し、放射活性をトップカウント (パッカード社) により測定した。特異的結合は、総結合から非特異的結合を減じた値である。試験化合物のヒトGPR14結合

阻害活性は、総結合から試験化合物を加えた細胞膜画分の放射活性を減じた値の特異的結合に対する比率で示される。試験化合物のヒトGPR14結合活性を50%阻害する濃度を示した。

結果を〔表1〕に示す。

5 〔表1〕

試験化合物	阻害濃度
実施例4の化合物	10 nM
実施例6の化合物	13 nM

10 実験例4 試験化合物のヒトGPR14発現CHO細胞に対する細胞内カルシウム濃度変化

15 GPR14発現CHO細胞を96穴プレートに 1×10^4 cell/wellで播種して48時間培養し、その後細胞を20mM HEPES (pH7.4)、1% FCS、1%ペニシリンーストレプトマイシンを含むHBSS（以下洗浄用バッファーと呼ぶ）0.1mlで洗浄した。次に4 μ M Fluo3、0.04% pluronic acid、2.5mM probenidicid を含む洗浄用バッファー（以下反応用バッファーと呼ぶ）を100 μ l加えて37℃で1時間反応させた。反応用バッファーを除き、洗浄用バッファー0.2mlで3回洗浄した後、アゴニスト作用を測定するときは洗浄用バッファーを90 μ l、試験化合物のジメチルスルホキシド溶液を膜希釈緩衝液で10容量倍に希釈した液10 μ lを、アンタゴニスト作用を測定するときはさらに10nMウロテンシンII 10 μ lを加えて、細胞内カルシウム濃度変化をFLIPR（日本モレキュラーデバイス社）で測定した。その結果、試験化合物（実施例71の化合物）はウロテンシンIIの細胞内カルシウム濃度上昇を阻害した。

25 本発明におけるGPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩を有効成分として含有する血管作用剤（例、心筋梗塞予防治療剤、心不全予防治療剤など）は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

製剤例

1. カプセル剤

	(1) 実施例1で得られた化合物	40mg
	(2) ラクトース	70mg
	(3) 微結晶セルロース	9mg
	(4) ステアリン酸マグネシウム	1mg
5	1カプセル	120mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. 錠剤 .

10	(1) 実施例1で得られた化合物	40mg
	(2) ラクトース	58mg
	(3) コーンスターチ	18mg
	(4) 微結晶セルロース	3.5mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
15	1錠	120mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。これに残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

20 合成例

下記実施例において HPLC は以下のAまたはBの条件により測定した。

測定機器：島津製作所 LC-10Avp システム

条件A

カラム：CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μ m, 2.0 X 50 mm

25 溶媒：A 液；0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、B 液；0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10), 4.00 分 (A 液/ B 液 = 5 / 95),

5.50 分 (A 液/ B 液 = 5 / 95), 5.51 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10), 8.00

分 (A 液/ B 液 = 90 / 10)

注入量: 2 μ l、流速: 0.5 ml / min、検出法: UV 220 nm

条件B

カラム: CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μ m, 2.0 X 35 mm

5 溶媒: A 液; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、B 液; 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル: 0.00 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10), 2.00 分 (A 液/ B 液 = 5 / 95),

2.75 分 (A 液/ B 液 = 5 / 95), 2.76 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10), 3.60

10 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10)

注入量: 5 μ l、流速: 1.0 ml / min、検出法: UV 220 nm

下記実施例においてマススペクトル (MS) は以下の条件により測定した。

測定機器: マイクロマス社 プラットホーム II

イオン化法: 大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical

15 Ionization: APCI) または電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization: ESI)

下記実施例において分取HPLC による精製は以下の条件により行った。

機器: ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム: YMC CombiPrep ODS-A, S-5 μ m, 50 X 20 mm

20 溶媒: A 液; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、B 液; 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル: 0.00 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10), 1.00 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10),

4.20 分 (A 液/ B 液 = 10 / 90), 5.40 分 (A 液/ B 液 = 10 / 90), 5.50

25 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10), 5.60 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10)

流速: 25 ml / min、検出法: UV 220 nm

実施例 1

3'-{({2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}[(E)-3-フェニル-2-プロペノ

イル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

1) 3-プロモ-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]フェニルカルボキサミド

3-プロモ安息香酸 (5.00 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF; 60 ml) 溶液に、1-(2-アミノエチル)ピロリジン (4.34 g)、シアノリン酸ジエチル (5.57 ml) およびトリエチルアミン (10.4 ml) を加え室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣にヘキサンを加えて結晶化し、表題化合物 (6.31 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.90 (4H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.70 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.45-3.60 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.30 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.60 (1H, dm, J=8.0 Hz), 7.70 (1H, dm, 8.0 Hz), 7.93 (1H, t, J=1.6 Hz).

2) 3'-ホルミル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

3-プロモ-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]フェニルカルボキサミド (6.31 g) のトルエン (50 ml) 溶液にパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (735 mg) および 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (21.2 ml) を加え、さらに 3-ホルミルボロン酸 (3.49 g) のエタノール (15 ml) 溶液を加えて 90°C で 15 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して表題化合物 (6.83 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.95-2.35 (4H, m), 2.95 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.80-3.40 (4H, m), 7.40-7.60 (2H, m), 7.76 (1H, dm, J=8.0Hz), 7.85 (1H, dm, J=8.0Hz), 8.00 (1H, dm, 8.0Hz), 8.09 (1H, dm, J=8.0Hz), 8.25 (1H, bs), 8.40 (1H, bs), 8.41 (1H, m), 10.10 (1H, s).

3) 3'-[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル]アミノメチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

3'-ホルミル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (3.81 g) のメタノール (50 ml) 溶液に 4-(2-アミノエチル)ベンゼンスル

ホンアミド (2.37 g) および モレキュラーシーブス 3A (4.0 g) を加えた後、
 室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (THF) で希釈した
 後、モレキュラーシーブスをろ去し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をメタノー
 ル-THF (1 : 1) の混合溶媒 (100 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム
 5 (0.89 g) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。
 残渣を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫
 酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣にヘキサンを加えて結晶
 化し、目的化合物 (3.71 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.75-1.85 (4H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 2.78 (2H, t,
 10 J=6.0Hz), 2.85-3.00 (4H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 3.87 (2H, s), 7.05-7.15
 (1H, m), 7.20-7.60 (6H, m), 7.65-7.85 3H, m), 7.84 (2H, d, J=8.4Hz),
 8.05 (1H, s).

4) 3'-{[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル] [(E)-3-フェニル-2-プロ
 ペノイル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-
 15 カルボキサミド

3'-[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル]アミノメチル]-N-[2-(1-ピロ
 リジニル)エチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (506 mg)、trans-けい
 皮酸 (163 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩
 (EDCI · HCl; 211 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT; 149 mg) をジ
 20 クロロメタン (15 ml) と DMF (7 ml) の混合溶媒に溶解し、室温で 18 時間攪
 拌した。減圧下溶媒を留去後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を
 飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残
 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=98
 /2) で精製して目的化合物 (284 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.73 (4H, m), 2.52 (4H, m), 2.69 (2H, t, J=6.0Hz),
 2.85-3.00 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.66 (2H, t, J=7.0Hz), 4.60 (2H, s),
 6.57 (1H, d, J=15.6Hz), 6.85 (1H, d, J=15.6Hz), 7.10-7.90 (16H, m), 8.05
 (1H, s).

MS (APCI+): 637 (M+H)

実施例 2

3'-{((2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(E)-3-フェニル-2-プロペノ
イル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カル
5 ボキサミド塩酸塩

3'-{((2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(E)-3-フェニル-2-プロペ
ノイル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カ
ルボキサミド (200 mg) を 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液で処理して目的化合物
(198 mg) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.80-2.10 (4H, m), 2.90-3.10 (4H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.55-3.90 (6H, m), 4.73 (2H, s), 7.05-8.00 (18H, m), 8.25 (1H, s), 9.03 (1H, m).

元素分析 (分子式 $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$) :

計算値、C: 63.46; H: 6.33; N: 8.00; Cl: 5.08

15 実験値、C: 63.65; H: 6.51; N: 7.86; Cl: 5.25

実施例 3

3'-{((2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[4-フェニルブタノイル]アミ
ノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミ
20 ド

実施例 1 と同様にして目的化合物 (277 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.75-1.85 (8H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.60-2.95 (4H, m), 3.20-3.60 (6H, m), 4.62 (2H, s), 7.05-7.95 (18H, m), 8.13 (1H, s), 8.71 (1H, m).

25 MS (ESI+): 653 (M+H)

実施例 4

3'-{((2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[4-フェニルブタノイル]アミ
ノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミ

ド塩酸塩

実施例 2 と同様にして目的化合物 (185 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.75-2.10 (8H, m), 2.25-2.45 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 3.50-3.75 (4H, m), 4.61 (2H, s), 7.05-8.00 (18H, m), 8.23 (1H, s), 9.02 (1H, m).

元素分析 (分子式 $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) :

計算値、C: 64.53; H: 6.70; N: 7.92; Cl: 5.01

実験値、C: 64.39; H: 6.82; N: 7.86; Cl: 5.20

10 実施例 5

3'-{({2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}[(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

3'-[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル]アミノメチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (506 mg) のDMF (10 ml) 溶液にピリジン (0.16 ml) およびベンジルオキシアセチルクロリド (0.16 ml) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌後、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=98/2) で精製して目的化合物 (257 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74 (4H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 2.88 (2H, m), 3.20-3.40 (8H, m), 4.17 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.20-7.90 (18H, m), 8.11 (1H, s), 8.65 (1H, m).

MS (ESI+): 655 (M+H)

25

実施例 6

3'-{({2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}[(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド塩酸塩

実施例 2 と同様にして目的化合物 (155 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.80-2.10 (4H, m), 3.80-3.15 (6H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 3.60-3.75 (4H, m), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.62 (2H, s), 7.20-7.90 (18H, m), 8.11 (1H, s), 8.65 (1H, m).

- 5 元素分析 (分子式 $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$) :
 計算値、C: 61.87; H: 6.45; N: 7.80; Cl: 4.94
 実験値、C: 61.76; H: 6.31; N: 7.73; Cl: 5.25

実施例 7

- 10 N-[[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-[[[(E)-3-(4-プロモフェニル)-2-プロペノイル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

1) 3'-[[{(4-ヒドロキシフェネチル)イミノ}メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル

- 15 3'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル (10.0 g) のメタノール (200 ml) 溶液に トラミン (10.0 g) および モレキュラーシーブス 3A (40 g) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (THF) で希釈した後、モレキュラーシーブスをろ去し、ろ液を減圧下で濃縮し表題化合物 (15.0 g) を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.94 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.85 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 6.76 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.04 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

2) 3'-[[{(4-ワングレジンフェネチル)イミノ}メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル

- 3'-[[{(4-ヒドロキシフェネチル)イミノ}メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル (15.0 g) の DMF (300 ml) 溶液にナトリウムメトキシドメタノール溶液 (4.8M; 8.7 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌後、ワングブromoレジン (15.9 g) の DMF (200 ml) 懸濁液を加えた。反応混合物を 80°C で 17 時間攪拌し、水で希釈した後溶媒をろ去した。得られた樹脂を DMF-水 (1:1) 混合溶媒、DMF、THF およびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50°C で乾燥して表題化合物 (19.9

g)を得た。

Magic Angle Spinning (MAS)-NMR (CDCl_3) δ : 3.83 (カルボン酸メチル), 8.13 (イミン)

IR (KBr): 1643 cm^{-1}

5 化合物の樹脂への担持量: 0.83 mmol/g (元素分析: N: 1.16%より算出)

3) 3'-[[(4-ワングレジンフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル

3'-[[(4-ワングレジンフェネチル)イミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル (19.9 g) とメタノール-THF (1:1) 混合溶媒 (400 ml) の混合物
10 に水素化ホウ素ナトリウム (1.87 g) を加え、室温で18時間攪拌した。水で希釈後溶媒をろ去し、得られた樹脂を THF、THF-水 (1:1) 混合溶媒、THFおよびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50°C で乾燥して表題化合物 (20.4 g) を得た。
MAS-NMR (CDCl_3) δ : 3.83 (カルボン酸メチル)

15 4) 3'-[[(4-ワングレジンフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

3'-[[(4-ワングレジンフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル (20.0 g)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (165 ml) およびジオキサン (330 ml) の混合物を 80°C で62時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を THF、THF-酢酸 (1:1) 混合溶媒、THFおよびメタノールで順次洗浄後、
20 減圧下 50°C で乾燥して表題化合物 (19.5 g) を得た。得られた樹脂 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 50 ml) で処理して3'-[[(4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸を得、HPLC 分析およびマススペクトルの測定を行った。

HPLC 分析 (条件A) : 純度 96% (保持時間: 2.612分)

25 MS (APCI+): 348 (M+H)

5) N-[[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-[[(4-ワングレジンフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

3'-[[(4-ワングレジンフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カル

ボン酸 (30 mg) の DMF (1.5 ml) 懸濁液に tert-ブチル [4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチルカルバメート (61 mg)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリリス-ピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト (PyBOP; 133 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA; 44ml) を加え、室温で 3 8 時間
5 攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を DMF、THF およびメタノールで順次洗浄後、減圧下 5 0 °C で乾燥して表題化合物 (30 mg) を得た。得られた樹脂 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 50 ml) で処理して N-[[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-[[(4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドを得、HPLC 分析およびマスペクトルの測定を行った。

HPLC 分析 (条件A) : 純度 64% (保持時間 : 2.391分)

MS (APCI+) : 472 (M+H)

6) N-[[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-[[(E)-3-(4-ブロモフェニル)-2-プロペノイル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩
15

N-[[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-[[(4-ワングレジンフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (30 mg) の DMF (2 ml) 懸濁液に、4-ブロモけい皮酸 (29 mg)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCI; 24 ml)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAT; 21 mg) を加え、室温で 2 0 時間攪拌した。溶媒をろ去し、
20 得られた樹脂を DMF、THF およびメタノールで順次洗浄後、減圧下 5 0 °C で乾燥した。得られた樹脂をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 1 ml) で処理後、分取 HPLC により精製を行って目的化合物 (6.6 mg) を得た。

¹H-NMR (Acetone-d₆) δ : 1.00-1.10 (2H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.25-3.80 (4H, m), 4.79 (2H, s), 6.76 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.02 (1H, d, J=14.4 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20-8.00 (13H, m), 8.13 (1H, s).

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.730分)

MS (APCI+) : 680 (M+H), 682

実施例 7 と同様にして以下の化合物を製造した。

実施例 8

5 3'-{([4-ヒドロキシフェネチル][(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量： 6.8 mg

HPLC 分析 (条件A)：純度 100% (保持時間：3.239分)

MS (APCI+)：574 (M+H)

10

実施例 9

3'-{([4-ヒドロキシフェネチル][(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

15 収量： 6.7 mg

HPLC 分析 (条件A)：純度 98% (保持時間：3.166分)

MS (APCI+)：592 (M+H)

実施例 10

20 3'-{([4-ヒドロキシフェネチル][4-フェニルブタノイル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量： 6.8 mg

HPLC 分析 (条件A)：純度 100% (保持時間：3.330分)

25 MS (APCI+)：590 (M+H)

実施例 11

3'-{([4-ヒドロキシフェネチル][3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

ド トリフルオロ酢酸塩

収量： 1.1 mg

HPLC 分析（条件A）：純度 97% （保持時間：3.225分）

MS (APCI+)： 615 (M+H)

5

実施例 1 2

3'-{([4-ヒドロキシフェネチル][2-(1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

10

収量： 1.5 mg

HPLC 分析（条件A）：純度 98% （保持時間：3.146分）

MS (APCI+)： 601 (M+H)

実施例 1 3

15

3'-{([(E)-3-(2-フリル)-2-プロペノイル][4-ヒドロキシフェネチル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量： 6.6 mg

HPLC 分析（条件A）：純度 98% （保持時間：3.136分）

20

MS (APCI+)： 564 (M+H)

実施例 1 4

3'-{([2-(3-プロモフェニル)アセチル][4-ヒドロキシフェネチル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

25

収量： 4.6 mg

HPLC 分析（条件A）：純度 95% （保持時間：3.309分）

MS (APCI+)： 640 (M+H), 642

実施例 1 5

3'-{([4-ヒドロキシフェネチル][2-(4-メトキシフェニル)アセチル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 5.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.538分)

MS (APCI+) : 592 (M+H)

実施例 1 6

10 (E)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-3-フェニル-N-{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.8 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 100% (保持時間 : 3.465分)

15 MS (APCI+) : 670 (M+H)

実施例 1 7

20 2-(4-ブロモフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.5 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 99% (保持時間 : 3.538分)

MS (APCI+) : 736 (M+H), 738

25 実施例 1 8

2-(ベンジルオキシ)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.8 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 99% (保持時間 : 3.416分)

MS (APCI+) : 688 (M+H)

実施例 19

5 N-(4-ヒドロキシフェネチル)-4-フェニル-N-{{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}ブタナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.5 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 100% (保持時間 : 3.555分)

10 MS (APCI+) : 686 (M+H)

実施例 20

15 N-[2-((4-ヒドロキシフェネチル){[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキシエチル]ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.0 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 98% (保持時間 : 3.281分)

MS (APCI+) : 701 (M+H)

20 実施例 21

N-(4-ヒドロキシフェネチル)-3-(1H-インドール-3-イル)-N-{{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}プロパナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

25 HPLC 分析 (条件A) : 純度 96% (保持時間 : 3.455分)

MS (APCI+) : 711 (M+H)

実施例 22

N-(4-ヒドロキシフェネチル)-2-(1H-インドール-3-イル)-N-{{[3'-({4-[3-(4-ピ

ペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]
メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 0.9 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 90% (保持時間: 3.371分)

5 MS (APCI+): 697 (M+H)

実施例 2 3

N-(4-ヒドロキシフェネチル)-3-メチル-N-{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}ブタナミド

10 トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.6 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 100% (保持時間: 3.483分)

MS (APCI+): 638 (M+H)

15 実施例 2 4

(E)-3-(2-フリル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-

2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.8 mg

20 HPLC 分析 (条件A): 純度 95% (保持時間: 3.391分)

MS (APCI+): 660 (M+H)

実施例 2 5

(E)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-

25 1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-3-(3-ピリジ
ル)-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.2 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 95% (保持時間: 2.907分)

MS (APCI+): 671 (M+H)

実施例 2 6

2-(3-ブロモフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-{[3'-(4-[3-(4-ピペリ
ジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチ
5 ル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.1 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 94% (保持時間 : 3.538分)

MS (APCI+) : 736 (M+H), 738

10 実施例 2 7

2-(2-ブロモフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-{[3'-(4-[3-(4-ピペリ
ジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチ
ル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.2 mg

15 HPLC 分析 (条件A) : 純度 93% (保持時間 : 3.518分)

MS (APCI+) : 736 (M+H), 738

実施例 2 8

N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピ
20 ペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-2-(4-ピリジニルス
ルファニル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.427分)

MS (APCI+) : 691 (M+H)

25

実施例 2 9

N-(4-ヒドロキシフェネチル)-2-(4-メトキシフェニル)-N-{[3'-(4-[3-(4-ピペ
リジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メ
チル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.666分)

MS (APCI+) : 688 (M+H)

5 実施例 3 0

(E)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-3-(4-メトキシフェニル)-N-{{3'-({4-[3-(4-
ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イ
ル}メチル)-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.0 mg

10 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.709分)

MS (APCI+) : 700 (M+H)

実施例 3 1

15 N-(5-アミノペンチル)-3'-{[[2-(4-ブロモフェニル)アセチル](4-ヒドロキシフ
ェネチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ
酢酸塩

収量 : 8.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.633分)

MS (APCI+) : 628 (M+H), 630

20

実施例 3 2

N-(5-アミノペンチル)-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)(4-フェニルブタノイル)
アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.5 mg

25 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.629分)

MS (APCI+) : 578 (M+H)

実施例 3 3

N-(5-アミノペンチル)-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)[3-(1H-インドール-3-イ

ル)プロパノイル]アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフル
ルオロ酢酸塩

収量 : 1.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.568分)

5 MS (APCI+) : 603 (M+H)

実施例 3 4

N-(5-アミノペンチル)-3'-{[[2-(2-ブロモフェニル)アセチル](4-ヒドロキシフ
エネチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ
酢酸塩

10

収量 : 8.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.607分)

MS (APCI+) : 628 (M+H), 630

15 実施例 3 5

N-(5-アミノペンチル)-3'-{[[(E)-3-(4-ブロモフェニル)-2-プロペノイル](4-ヒ
ドロキシフェネチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド ト
リフルオロ酢酸塩

収量 : 10.8 mg

20 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.689分)

MS (APCI+) : 640 (M+H), 642

実施例 3 6

N-(6-アミノヘキシル)-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)(4-フェニルブタノイル)
アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 7.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.660分)

MS (APCI+) : 592 (M+H)

実施例 37

N-(6-アミノヘキシル)-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)[3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 1.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.594分)

MS (APCI+) : 617 (M+H)

実施例 38

10 N-(6-アミノヘキシル)-3'-{[[(E)-3-(2-フリル)-2-プロペノイル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.562分)

15 MS (APCI+) : 566 (M+H)

実施例 39

N-(6-アミノヘキシル)-3'-{[[2-(3-ブロモフェニル)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

20

収量 : 8.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.640分)

MS (APCI+) : 644 (M+H), 646

25 実施例 40

N-{[3-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-{[[2-(4-ブロモフェニル)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.678分)

MS (APCI+) : 668 (M+H), 670

実施例 4 1

5 N-{{3-(アミノメチル)シクロヘキシル}メチル}-3'-{[[2-(ベンジルオキシ)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.604分)

10 MS (APCI+) : 620 (M+H)

実施例 4 2

15 N-{{3-(アミノメチル)シクロヘキシル}メチル}-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)(4-フェニルブタノイル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.685分)

MS (APCI+) : 618 (M+H)

20 実施例 4 3

N-{{3-(アミノメチル)シクロヘキシル}メチル}-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)[3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 0.9 mg

25 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.623分)

MS (APCI+) : 643 (M+H)

実施例 4 4

N-{{3-(アミノメチル)シクロヘキシル}メチル}-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル

ル) [2-(1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ] メチル} [1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.587分)

5 MS (APCI+) : 629 (M+H)

実施例 4 5

N- {[3-(アミノメチル) シクロヘキシル] メチル} -3'- {[(E)-3-(2-フリル)-2-プロペノイル] (4-ヒドロキシフェネチル) アミノ] メチル} [1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

10

収量 : 3.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.591分)

MS (APCI+) : 592 (M+H)

15 実施例 4 6

N- {[3-(アミノメチル) シクロヘキシル] メチル} -3'- {[[2-(3-プロモフェニル) アセチル] (4-ヒドロキシフェネチル) アミノ] メチル} [1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.7 mg

20 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.673分)

MS (APCI+) : 668 (M+H), 670

実施例 4 7

N- {[3-(アミノメチル) シクロヘキシル] メチル} -3'- {[(E)-3-(4-プロモフェニル)-2-プロペノイル] (4-ヒドロキシフェネチル) アミノ] メチル} [1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 8.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.746分)

MS (APCI+) : 680 (M+H), 682

実施例 48

5 N-{{4-(アミノメチル)シクロヘキシル}メチル}-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)
[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ}メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボ
キサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.630分)

MS (APCI+) : 602 (M+H)

10 実施例 49

N-{{4-(アミノメチル)シクロヘキシル}メチル}-3'-{[[2-(4-ブロモフェニル)ア
セチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ}メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボ
キサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.2 mg

15 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.668分)

MS (APCI+) : 668 (M+H), 670

実施例 50

20 N-{{4-(アミノメチル)シクロヘキシル}メチル}-3'-{[[2-(ベンジルオキシ)アセ
チル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ}メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキ
サミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.593分)

MS (APCI+) : 620 (M+H)

25

実施例 51

N-{{4-(アミノメチル)シクロヘキシル}メチル}-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチ
ル)(4-フェニルブタノイル)アミノ}メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミ
ド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.680分)

MS (APCI+) : 618 (M+H)

5 実施例 5 2

N-{4-(アミノメチル)シクロヘキシル}メチル}-3'-{[[2-(ベンゾイルアミノ)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.2 mg

10 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.521分)

MS (APCI+) : 633 (M+H)

実施例 5 3

15 N-{[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)[3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.608分)

MS (APCI+) : 643 (M+H)

20

実施例 5 4

N-{[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)[2-(1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

25 収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.570分)

MS (APCI+) : 629 (M+H)

実施例 5 5

N-[[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-{[[(E)-3-(2-フリル)-2-プロ
ペノイル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル} [1,1'-ビフェニル]-3-カル
ボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.5 mg

5 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.577分)

MS (APCI+) : 592 (M+H)

実施例 5 6

10 N-[[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチ
ル)[(E)-3-(3-ピリジル)-2-プロペノイル]アミノ]メチル} [1,1'-ビフェニル]-
3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.305分)

MS (APCI+) : 603 (M+H)

15

実施例 5 7

N-[[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-{[[2-(3-ブロモフェニル)ア
セチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル} [1,1'-ビフェニル]-3-カルボ
キサミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 5.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.667分)

MS (APCI+) : 668 (M+H), 670

実施例 5 8

25 N-[[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-{[[2-(2-ブロモフェニル)ア
セチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル} [1,1'-ビフェニル]-3-カルボ
キサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.648分)

MS (APCI+): 668 (M+H), 670

実施例 5 9

5 N-([4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル)-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)
[2-(4-メトキシフェニル)アセチル]アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボ
キサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 5.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.570分)

MS (APCI+): 620 (M+H)

10

実施例 6 0

N-(4-アミノシクロヘキシル)-3'-{[[2-(4-ブロモフェニル)アセチル](4-ヒドロ
キシフェネチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフル
オロ酢酸塩

15 収量: 5.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.617分)

MS (APCI+): 640 (M+H), 642

実施例 6 1

20 N-(3-アミノプロピル)-3'-{[[2-(4-ブロモフェニル)アセチル](4-ヒドロキシフ
ェネチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢
酸塩

収量: 9.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.590分)

25 MS (APCI+): 600 (M+H), 602

実施例 6 2

N-(3-アミノプロピル)-3'-{[[2-(ベンジルオキシ)アセチル](4-ヒドロキシフェ
ネチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸

塩

収量 : 7.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.527分)

MS (APCI+) : 552 (M+H)

5

実施例 6 3

N-(3-アミノプロピル)-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)(4-フェニルブタノイル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.7 mg

10 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.610分)

MS (APCI+) : 550 (M+H)

実施例 6 4

15 N-(3-アミノプロピル)-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)[3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.541分)

MS (APCI+) : 575 (M+H)

20

実施例 6 5

N-(3-アミノプロピル)-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)[2-(1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

25 収量 : 1.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.503分)

MS (APCI+) : 561 (M+H)

実施例 6 6

N-(3-アミノプロピル)-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル) (3-メチルブタノイル) アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.555分)

5 MS (APCI+) : 502 (M+H)

実施例 6 7

N-(3-アミノプロピル)-3'-{[2-(3-ブロモフェニル) アセチル] (4-ヒドロキシフェネチル) アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

10

収量 : 10.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.592分)

MS (APCI+) : 600 (M+H), 602

15 実施例 6 8

N-(3-アミノプロピル)-3'-{[2-(2-ブロモフェニル) アセチル] (4-ヒドロキシフェネチル) アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.4 mg

20 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.569分)

MS (APCI+) : 600 (M+H), 602

実施例 6 9

N-(3-アミノプロピル)-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル) [2-(4-メトキシフェニル) アセチル] アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 9.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.498分)

MS (APCI+) : 552 (M+H)

実施例 7 0

N-(3-アミノプロピル)-3'-{[[(E)-3-(4-ブロモフェニル)-2-プロペノイル] (4-ヒドロキシフェネチル) アミノ] メチル} [1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 10.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.658分)

MS (APCI+) : 612 (M+H), 614

10 実施例 7 1

N-(2-アミノエチル)-3'-({[4-(アミノスルホニル)フェネチル] [(E)-3-フェニル-2-プロペノイル] アミノ} メチル) [1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

1) 2-[(3-プロモベンゾイル)アミノ]エチルカルバミン酸ワングレジンエステル
4-ニトロフェノキシカルボニルワングレジン (7.00 g)、N-(2-アミノエチル)-3-プロモベンズアミド (3.52 g)、DIEA (4.26 ml) と DMF (60 ml) の混合物を室温で 20 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を DMF、THF およびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50 °C で乾燥して表題化合物 (6.8 g) を得た。化合物の樹脂への担持量は 0.94 mmol/g (元素分析: Br: 7.51% より算出) であった。得られた樹脂 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 50 ml) で処理して N-(2-アミノエチル)-3-プロモベンズアミドを得、HPLC 分析およびマススペクトルの測定を行った。

HPLC 分析 (条件A) : 純度 96% (保持時間 : 1.208分)

MS (APCI+) : 243 (M+H), 245

2) 2-{[(3'-ホルミル[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)カルボニル]アミノ}エチルカルバミン酸ワングレジンエステル

2-[(3-プロモベンゾイル)アミノ]エチルカルバミン酸ワングレジンエステル (6.50 g) の 1,2-ジメトキシエタン (200 ml) 懸濁液にパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (706 mg) および 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (30.6 ml) を

加え、さらに 3-ホルミルボロン酸 (4.58 g)を加えて 80℃で 20時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を DMF、THFおよびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50℃で乾燥して表題化合物 (6.68 g)を得た。得られた樹脂 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 50 ml) で処理してN-(2-アミノエチル)-3'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドを得、HPLC 分析およびマスペクトルの測定を行った。

HPLC 分析 (条件A) : 純度 95% (保持時間 : 2.295分)

MS (APCI+) : 269 (M+H)

3) 2-{[(3'-{[(4-(アミノスルホニル)フェネチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルボニル]アミノ}エチルカルバミン酸ワングレジンエステル
2-{[(3'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルボニル]アミノ}エチルカルバミン酸ワングレジンエステル (30 mg)、4-(2-アミノスルホニル)ベンゼンスルホンアミド (28 mg) および 5%酢酸ジクロロメタン溶液 (2 ml) の混合物を室温で 30分攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (30 mg) を加えてさらに室温で 15時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を DMF、DMF-水 (1:1) 混合溶媒、DMF、THFおよびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50℃で乾燥して表題化合物 (30 mg)を得た。得られた樹脂 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 50 ml) で処理してN-(2-アミノエチル)-3'-({[4-(アミノスルホニル)フェネチル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドを得、HPLC 分析およびマスペクトルの測定を行った。

HPLC 分析 (条件A) : 純度 88% (保持時間 : 0.857分)

MS (APCI-) : 451 (M-H)

4) N-(2-アミノエチル)-3'-({[4-(アミノスルホニル)フェネチル][(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

2-{[(3'-{[(4-(アミノスルホニル)フェネチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルボニル]アミノ}エチルカルバミン酸ワングレジンエステル (30 mg) の DMF (2 ml) 懸濁液に、けい皮酸 (29 mg)、DIPCI (27 ml)、HOAT (23 mg) を加え、室温で 15時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を DMF、

THFおよびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50℃で乾燥した。得られた樹脂をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 1 ml) で処理後、分取 HPLC により精製を行って目的化合物 (5.4 mg) を得た。

¹H-NMR (Acetone-d₆) δ: 3.00-3.20 (2H, m), 3.70-3.90 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.85 (2H, s), 6.45-6.60 (1H, m), 7.05-7.20 (1H, m), 7.25-8.00 (17H, m), 8.31 (1H, s).

HPLC 分析 (条件B) : 純度 97% (保持時間 : 1.492分)

MS (APCI-) : 581 (M-H)

10 実施例 7 1 と同様にして以下の化合物を製造した。

実施例 7 2

N-(2-アミノエチル)-3'-({[4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(4-プロモフェニル)アセチル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

15 収量 : 6.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.535分)

MS (APCI-) : 647 (M-H), 649

実施例 7 3

20 N-(2-アミノエチル)-3'-({[4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.445分)

25 MS (APCI-) : 599 (M-H)

実施例 7 4

N-(2-アミノエチル)-3'-({[4-(アミノスルホニル)フェネチル](4-フェニルブタノイル)アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢

酸塩

収量 : 8.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.540分)

MS (APCI-) : 597 (M-H)

5

実施例 7 5

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル] [(E)-3-(2-フリル)-2-プロペノイル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

10

収量 : 3.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.427分)

MS (APCI-) : 571 (M-H)

実施例 7 6

15

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(3-プロモフェニル)アセチル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.524分)

20

MS (APCI-) : 647 (M-H), 649

実施例 7 7

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(2-プロモフェニル)アセチル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 9.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.499分)

MS (APCI-) : 647 (M-H), 649

実施例 7 8

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル]アミノ)メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 6.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.498分)

MS (APCI-) : 611 (M-H)

実施例 7 9

10 N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(4-メトキシフェニル)アセチル]アミノ)メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.431分)

15 MS (APCI-) : 599 (M-H)

実施例 8 0

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)アセチル]アミノ)メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

20

収量 : 3.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.325分)

MS (APCI-) : 585 (M-H)

25 実施例 8 1

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロペノイル]アミノ)メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.374分)

MS (APCI-) : 597 (M-H)

実施例 8 2

- 5 N-(2-アミノエチル)-3'-({[4-(アミノスルホニル)フェネチル][3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.592分)

- 10 MS (APCI-) : 599 (M-H)

実施例 8 3

- 15 N-(2-アミノエチル)-3'-({[4-(アミノスルホニル)ベンジル][(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
トリフル
オロ酢酸塩

収量 : 6.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.476分)

MS (APCI-) : 567 (M-H)

- 20 実施例 8 4

N-(2-アミノエチル)-3'-({[4-(アミノスルホニル)ベンジル][(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミ
ド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.0 mg

- 25 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.478分)

MS (APCI-) : 597 (M-H)

実施例 8 5

N-(2-アミノエチル)-3'-({[3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル][2-(4-ピリ

ジニル)エチル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフル
オロ酢酸塩

収量 : 1.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.335分)

5 MS (APCI-) : 544 (M-H)

実施例 8 6

N-(2-アミノエチル)-3'-({[2-(1H-インドール-3-イル)アセチル][2-(2-オキシ-
1-ピロリジニル)エチル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
10 トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.425分)

MS (APCI-) : 550 (M-H)

15 実施例 8 7

N-(2-アミノエチル)-3'-({[4-フェニルブタノイル][2-(2-チエニル)エチル]アミ
ノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.722分)

20 MS (APCI-) : 524 (M-H)

実施例 8 8

N-(2-アミノエチル)-3'-({[2-(3-プロモフェニル)アセチル][2-(2-チエニル)エ
チル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸
25 塩

収量 : 2.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.722分)

MS (APCI+) : 576 (M+H), 578

実施例 89

N-(2-アミノエチル)-3'-([[(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロペノイル]
[2-(2-チエニル)エチル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 2.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.549分)

MS (APCI-) : 524 (M-H)

実施例 90

10 N-(2-アミノエチル)-3'-([[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル][4-(1,2,3,-チアジ
アゾール4-イル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフ
ルオロ酢酸塩

収量 : 5.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.652分)

15 MS (APCI+) : 574 (M+H)

実施例 91

N-(2-アミノエチル)-3'-([[(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル][4-
(1,2,3,-チアジアゾール4-イル]アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキ
20 サミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.647分)

MS (APCI+) : 604 (M+H)

25 実施例 92

N-(2-アミノエチル)-3'-([[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル](3-フェニルプロピ
ル)アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.743分)

MS (APCI-): 516 (M-H)

実施例 9 3

5 N-(2-アミノエチル)-3'-([(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル] (3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 7.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間1.740分)

MS (APCI-): 546 (M-H)

10

実施例 9 4

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル]アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

15

1) 3-ブromo-N-ホルミルレジン-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]ベンズアミド
4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリルアミノメチルレジン (ホルミルレジン: 4.20 g)、1-(2-アミノエチル)ピロリジン (2.13 ml) および5%酢酸ジクロロメタン溶液 (100 ml) の混合物を室温で30分攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.56 g) を加えてさらに室温で15時間攪拌した。溶媒をろ去し、樹脂を DMF、DMF-水 (1:1) 混合溶媒、DMF、THFおよびメタノールで順次洗浄後、減圧下50℃で乾燥した。得られた樹脂を DMF (80 ml) に懸濁し、3-ブromo安息香酸 (3.38 g)、PyBOP (8.74 g) および DIEA (2.93 ml) を加えて室温で15時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を DMF、THFおよびメタノールで順次洗浄後、減圧下50℃で乾燥して表題化合物 (6.18 g) を得た。
20 化合物の樹脂への担持量は0.95 mmol/g (元素分析: Br: 7.55%より算出) であった。得られた樹脂 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 50 ml) で処理して 3-ブromo-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]ベンズアミドを得、
25 HPLC 分析およびマススペクトルの測定を行った。

HPLC 分析 (条件B): 純度 98% (保持時間: 1.460分)

MS (APCI+): 297 (M+H), 299

2) 3'-ホルミル-N-ホルミルレジン-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

実施例 7 1 の 2) と同様にして製造した。

5 HPLC 分析 (条件 B) : 純度 95% (保持時間 : 1.214分)

MS (APCI+): 323 (M+H)

3) 3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル]アミノ)メチル-N-ホルミルレジン-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

実施例 7 1 の 3) と同様にして製造した。

10 収量 : 30 mg

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 73% (保持時間 : 1.030分)

MS (APCI+): 507 (M+H)

4) 3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル]アミノ)メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

15

実施例 7 1 の 4) と同様にして製造した。

収量 : 4.7 mg

$^1\text{H-NMR}$ (Acetone- d_6) δ : 1.90-2.20 (4H, m), 3.05 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.40-3.65 (7H, m), 3.70-4.00 (4H, m), 4.80 (2H, s), 6.40-6.60 (1H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.20-8.00 (15H, m), 8.22 (1H, s).

20

HPLC 分析 (条件 B) : 純度 100% (保持時間 : 1.543分)

MS (APCI-): 667 (M1H)

実施例 9 4 と同様にして以下の化合物を製造した。

25 実施例 9 5

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(4-ブロモフェニル)アセチル]アミノ)メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 91% (保持時間1.577分)

MS (APCI+) : 703 (M+H), 705

実施例 9 6

- 5 3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(3-ブロモフェニル)アセチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.571分)

- 10 MS (APCI+) : 703 (M+H), 705

実施例 9 7

- 15 3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(2-ブロモフェニル)アセチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.543分)

MS (APCI+) : 703 (M+H), 705

- 20 実施例 9 8

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.2 mg

- 25 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.543分)

MS (APCI+) : 637 (M+H)

実施例 9 9

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ)

メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.497分)

5 MS (APCI+) : 655 (M+H)

実施例 100

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル] (4-フェニルブタノイル)アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリ
10 フルオロ酢酸塩

収量 : 3.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.581分)

MS (APCI+) : 653 (M+H)

15 実施例 101

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボ
キサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.4 mg

20 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.524分)

MS (APCI+) : 678 (M+H)

実施例 102

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(4-メトキシフェニル)アセチル]ア
25 ミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサ
ミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.467分)

MS (APCI+) : 655 (M+H)

実施例 103

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(3-メトキシフェニル)アセチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.491分)

MS (APCI+) : 655 (M+H)

10 実施例 104

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(3-フルオロフェニル)アセチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.2 mg

15 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.490分)

MS (APCI+) : 643 (M+H)

実施例 105

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(ベンゾイルアミノ)アセチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.413分)

MS (APCI+) : 668 (M+H)

25

実施例 106

3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][2-(4-ブロモフェニル)アセチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.564分)

MS (APCI+) : 689 (M+H), 691

5 実施例 107

3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][2-(2-ブロモフェニル)アセチル]アミノ}
メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.4 mg

10 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.534分)

MS (APCI+) : 689 (M+H), 691

実施例 108

15 3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミ
ノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミ
ド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.532分)

MS (APCI+) : 623 (M+H)

20

実施例 109

3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][2-(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ}メ
チル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド ト
リフルオロ酢酸塩

25 収量 : 3.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.480分)

MS (APCI+) : 641 (M+H)

実施例 110

3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][4-フェニルブタノイル)アミノ}メチル)-
N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフル
オロ酢酸塩

収量 : 4.7 mg

5 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.576分)

MS (APCI+) : 639 (M+H)

実施例 1 1 1

10 3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイ
ル]アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボ
キサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.503分)

MS (APCI+) : 664 (M+H)

15

実施例 1 1 2

3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][2-(3-メトキシフェニル)アセチル]アミ
ノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミ
ド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 4.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.485分)

MS (APCI-) : 641 (M-H)

実施例 1 1 3

25 3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペ
ノイル]アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カ
ルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.527分)

MS (APCI+): 653 (M+H)

実施例 1 1 4

5 3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][2-(3-フルオロフェニル)アセチル]アミノ}
メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミ
ド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.3 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間1.494分)

MS (APCI+): 629 (M+H)

10

実施例 1 1 5

3'-([2-(4-プロモフェニル)アセチル][2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ}
メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミ
ド トリフルオロ酢酸塩

15

収量: 4.8 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.230分)

MS (APCI+): 625 (M+H), 627

実施例 1 1 6

20

3'-([2-(3-プロモフェニル)アセチル][2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ}
メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミ
ド トリフルオロ酢酸塩

収量: 5.2 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.236分)

25

MS (APCI+): 625 (M+H), 627

実施例 1 1 7

3'-([2-(2-プロモフェニル)アセチル][2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ}
メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミ
ド トリ

フルオロ酢酸塩

収量 : 4.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.320分)

MS (APCI+) : 625 (M+H), 627

5

実施例 118

3'-([(E)-3-フェニル-2-プロペノイル][2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

10

収量 : 6.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.316分)

MS (APCI+) : 559 (M+H)

実施例 119

15

3'-([(4-フェニルブタノイル)[2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.234分)

20

MS (APCI+) : 575 (M+H)

実施例 120

3'-([[3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル][2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 1.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.308分)

MS (APCI+) : 600 (M+H)

実施例 1 2 1

3'-([2-(4-メトキシフェニル)アセチル][2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 6.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.264分)

MS (APCI+) : 577 (M+H)

実施例 1 2 2

10 3'-([2-(2-ブロモフェニル)アセチル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.749分)

15 MS (APCI+) : 630 (M+H), 632

実施例 1 2 3

3'-([2-(2-チエニル)エチル][(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

20

収量 : 3.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.728分)

MS (APCI+) : 564 (M+H)

25 実施例 1 2 4

3'-([2-(ベンジルオキシ)アセチル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.682分)

MS (APCI+): 582 (M+H)

実施例 1 2 5

5 3'-({(4-フェニルブタノイル)[2-(2-チエニル)エチル]アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.776分)

10 MS (APCI+): 580 (M+H)

実施例 1 2 6

3'-({[3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
15 トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.701分)

MS (APCI+): 605 (M+H)

20 実施例 1 2 7

3'-({[2-(4-メトキシフェニル)アセチル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリ
フルオロ酢酸塩

収量 : 3.0 mg

25 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.667分)

MS (APCI+): 582 (M+H)

実施例 1 2 8

3'-({[2-(3-メトキシフェニル)アセチル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ}メチル)

ル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.672分)

5 MS (APCI+) : 582 (M+H)

実施例 129

3'-({[(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

10

収量 : 3.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.715分)

MS (APCI+) : 594 (M+H)

15 実施例 130

3'-({[2-(3-フルオロフェニル)アセチル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.1 mg

20 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.700分)

MS (APCI+) : 570 (M+H)

実施例 131

3'-({[2-(ベンゾイルアミノ)アセチル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 3.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.583分)

MS (APCI+) : 595 (M+H)

実施例 1 3 2

3'-([2-(4-ブロモフェニル)アセチル][4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)アミノ]メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.753分)

MS (APCI+) : 694 (M+H), 696

10 実施例 1 3 3

3'-([2-(3-ブロモフェニル)アセチル][4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)アミノ]メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.7 mg

15 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.729分)

MS (APCI+) : 694 (M+H), 696

実施例 1 3 4

3'-([2-(2-ブロモフェニル)アセチル][4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)アミノ]メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 98 % (保持時間1.721分)

MS (APCI+) : 694 (M+H), 696

25

実施例 1 3 5

3'-([2-((E)-3-フェニル-2-プロペノイル)[4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)アミノ]メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.705分)

MS (APCI+) : 628 (M+H)

5 実施例 136

3'-([2-(ベンジルオキシ)アセチル][4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)アミノ}
メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.1 mg

10 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.662分)

MS (APCI+) : 646 (M+H)

実施例 137

3'-([4-フェニルブタノイル][4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)アミノ}メチ
15 ル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリ
フルオロ酢酸塩

収量 : 1.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.759分)

MS (APCI+) : 644 (M+H)

20

実施例 138

3'-([3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル][4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イ
ル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボ
キサミド トリフルオロ酢酸塩

25 収量 : 1.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.680分)

MS (APCI+) : 669 (M+H)

実施例 139

3'-([2-(4-メトキシフェニル)アセチル][4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.4 mg

5 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.652分)

MS (APCI+) : 646 (M+H)

実施例 140

10 3'-([2-(3-メトキシフェニル)アセチル][4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.651分)

MS (APCI+) : 582 (M+H)

15

実施例 141

3'-([(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル][4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 5.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.708分)

MS (APCI+) : 658 (M+H)

実施例 142

25 3'-([2-(3-フルオロフェニル)アセチル][4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.673分)

MS (APCI+): 634 (M+H)

実施例 1 4 3

5 3'-({[2-(ベンゾイルアミノ)アセチル][4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.566分)

MS (APCI+): 659 (M+H)

10

実施例 1 4 4

3'-({[2-(4-ブロモフェニル)アセチル](3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

15 収量: 4.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.831分)

MS (APCI+): 638 (M+H), 640

実施例 1 4 5

20 3'-({[2-(3-ブロモフェニル)アセチル](3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 3.3 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.822分)

25 MS (APCI+): 638 (M+H), 640

実施例 1 4 6

3'-({[2-(2-ブロモフェニル)アセチル](3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオ

ロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 98 % (保持時間1.814分)

MS (APCI+) : 638 (M+H), 640

5

実施例 1 4 7

3'-([[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル](3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-
N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフル
オロ酢酸塩

10

収量 : 4.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.798分)

MS (APCI+) : 572 (M+H)

実施例 1 4 8

15

3'-([2-(ベンジルオキシ)アセチル](3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-
[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフル
オロ酢酸塩

収量 : 4.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.754分)

20

MS (APCI+) : 590 (M+H)

実施例 1 4 9

3'-([4-フェニルブタノイル](3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピ
ロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 4.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.844分)

MS (APCI+) : 588 (M+H)

実施例 1 5 0

3'-([3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル](3-フェニルプロピル)アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.7 mg

5 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.761分)

MS (APCI+) : 613 (M+H)

実施例 1 5 1

10 3'-([2-(4-メトキシフェニル)アセチル](3-フェニルプロピル)アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.724分)

MS (APCI+) : 590 (M+H)

15

実施例 1 5 2

3'-([2-(3-メトキシフェニル)アセチル](3-フェニルプロピル)アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 4.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.737分)

MS (APCI+) : 590 (M+H)

実施例 1 5 3

25 3'-([(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル](3-フェニルプロピル)アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.791分)

MS (APCI+): 602 (M+H)

実施例 1 5 4

3'-([2-(3-フルオロフェニル)アセチル](3-フェニルプロピル)アミノ)メチル)-
5 N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフル
オロ酢酸塩

収量: 5.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.758分)

MS (APCI+): 578

10

実施例 1 5 5

3'-([2-(ベンゾイルアミノ)アセチル](3-フェニルプロピル)アミノ)メチル)-N-
[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオ
ロ酢酸塩

15 収量: 5.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.648分)

MS (APCI+): 603 (M+H)

実施例 1 5 6

20 メチル 4-([2-(4-ブロモフェニル)アセチル]{[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチ
ル]アミノ)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル)アミノ)メチル]ベン
ゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.740分)

25 MS (APCI+): 668 (M+H), 670

実施例 1 5 7

メチル 4-([2-(3-ブロモフェニル)アセチル]{[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチ
ル]アミノ)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル)アミノ)メチル]ベン

ゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 94 % (保持時間1.735分)

MS (APCI+) : 668 (M+H), 670

5

実施例 1 5 8

メチル 4-[(2-(2-プロモフェニル)アセチル){[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベン
ゾエート トリフルオロ酢酸塩

10

収量 : 5.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 95 % (保持時間1.718分)

MS (APCI+) : 668 (M+H), 670

実施例 1 5 9

15

メチル 4-[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]{[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベン
ンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 97 % (保持時間1.700分)

20

MS (APCI+) : 602 (M+H)

実施例 1 6 0

メチル 4-[(2-(ベンジルオキシ)アセチル){[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベン
ゾエート トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 1.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.648分)

MS (APCI+) : 620 (M+H)

実施例 1 6 1

メチル 4-[(4-フェニルブタノイル) {[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル] [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ベンゾエート
トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 5.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.748分)

MS (APCI+) : 618 (M+H)

実施例 1 6 2

10 メチル 4-[(3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル) {[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル] [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ベンゾエート
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 0.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.674分)

15 MS (APCI+) : 643 (M+H)

実施例 1 6 3

メチル 4-[(2-(3-メトキシフェニル)アセチル) {[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル] [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]アミノ)メチル]
20 ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.641分)

MS (APCI+) : 620 (M+H)

25 実施例 1 6 4

メチル 4-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル) {[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル] [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]アミノ)メチル]ベンゾエート
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 0.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.697分)

MS (APCI+) : 632 (M+H)

実施例 1 6 5

- 5 メチル 4-([2-(3-フルオロフェニル)アセチル][3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.672分)

- 10 MS (APCI+) : 608 (M+H)

実施例 1 6 6

- 15 メチル 6-([2-(4-ブロモフェニル)アセチル][3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.696分)

MS (APCI+) : 648 (M+H), 650

- 20 実施例 1 6 7

メチル 6-([2-(3-ブロモフェニル)アセチル][3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.1 mg

- 25 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.691分)

MS (APCI+) : 648 (M+H), 650

実施例 1 6 8

メチル 6-([2-(2-ブロモフェニル)アセチル][3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]

ル]アミノ}カルボニル)[1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエート
トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.670分)

5 MS (APCI+): 648 (M+H), 650

実施例 169

メチル 6-([(E)-3-フェニル-2-プロペノイル] {[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチ
ル]アミノ}カルボニル)[1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエー
10 ト トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.655分)

MS (APCI+): 582 (M+H)

15 実施例 170

メチル 6-([4-フェニルブタノイル] {[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミ
ノ}カルボニル)[1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエート ト
リフルオロ酢酸塩

収量: 3.4 mg

20 HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.699分)

MS (APCI+): 598 (M+H)

実施例 171

メチル 6-([3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル] {[3'-([2-(1-ピロリジニ
25 ル)エチル]アミノ}カルボニル)[1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキ
サノエート トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.629分)

MS (APCI+): 623 (M+H)

実施例 172

メチル 6-([(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル] {[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ}カルボニル) [1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.659分)

MS (APCI+) : 612 (M+H)

10 実施例 173

メチル 6-([2-(3-フルオロフェニル)アセチル] {[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ}カルボニル) [1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.1 mg

15 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.620分)

MS (APCI+) : 588 (M+H)

実施例 174

20 N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(4-プロモフェニル)-N-([3'-([4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル) [1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

1) 4-{3-[1-(3-プロモベンゾイル)-4-ピペリジニル]プロピル}-1-ピペリジンカルボン酸ワングレジンエステル

25 4-ニトロフェノキシカルボニルワングレジン (6.00 g) 、 (3-プロモフェニル) {4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}メタノン塩酸塩 (4.66 g) 、 DIEA (3.76 ml) と DMF (50 ml) の混合物を室温で 20 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を DMF、THF およびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50 °C で乾燥して表題化合物 (6.95 g) を得た。化合物の樹脂への担持量は 0.72 mmol/g (元素分析: Br: 5.77% より算出) であった。得られた樹脂 (5 beads)

をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 50 ml) で処理して (3-プロモフェニル) {4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル} メタノンを得、 HPLC 分析およびマスマスペクトルの測定を行った。

HPLC 分析 (条件B) : 純度 97% (保持時間 : 1.437分)

5 MS (APCI+) : 393 (M+H), 395

2) 4-{3-{1-[(3'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}プロピル}-1-ピペリジンカルボン酸ワングレジンエステル

実施例 7 1 の 2) と同様にして製造した。

収量 : 7.60 g

10 HPLC 分析 (条件B) : 純度 94% (保持時間 : 1.484分)

MS (APCI+) : 419 (M+H)

3) 4-{3-{1-[(3'-({4-(アミノスルホニル)フェネチル}アミノ)メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}プロピル}-1-ピペリジンカルボン酸ワングレジンエステル

15 実施例 7 1 の 3) と同様にして製造した。

収量 : 30 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 67 % (保持時間 : 1.293分)

MS (APCI+) : 603 (M+H)

20 4) N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(4-プロモフェニル)-N-{{3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 7 1 の 4) と同様にして製造した。

収量 : 6.0 mg

25 ¹H-NMR (Acetone-d₆) δ : 1.00-2.00 (16H, m), 2.90-3.40 (8H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.55-6.65 (2H, m), 7.14-7.25 (4H, m), 7.30-7.50 (8H, m), 7.60-7.90 (2H, m).

HPLC 分析 (条件B) : 純度 98% (保持時間 : 1.702分)

MS (APCI+) : 798 (M+H), 800

実施例 174 と同様にして以下の化合物を製造した。

実施例 175

N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(3-ブロモフェニル)-N-{{3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.687分)

MS (APCI-) : 797 (M-H), 799

10 実施例 176

N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(2-ブロモフェニル)-N-{{3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.4 mg

15 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.677分)

MS (APCI-) : 797 (M-H), 799

実施例 177

(E)-N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-3-フェニル-N-{{3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.656分)

MS (APCI-) : 731 (M-H)

25

実施例 178

N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(ベンジルオキシ)-N-{{3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.625分)

MS (APCI-) : 751 (M-H)

5 実施例 179

N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-4-フェニル-N-{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}ブタナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.7 mg

10 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.700分)

MS (APCI-) : 747 (M-H)

実施例 180

15 N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(4-メトキシフェニル)-N-{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.615分)

MS (APCI-) : 749 (M-H)

20

実施例 181

N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(3-メトキシフェニル)-N-{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

25 収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.619分)

MS (APCI-) : 749 (M-H)

実施例 182

(E)-N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-3-(4-メトキシフェニル)-N-{{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.9 mg

5 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.661分)

MS (APCI-) : 761 (M-H)

実施例 183

10 N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(3-フルオロフェニル)-N-{{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.633分)

MS (APCI-) : 737 (M-H)

15

実施例 184

N-[2-({4-(アミノスルホニル)フェネチル}{{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキシエチル]ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 1.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.563分)

MS (APCI-) : 762 (M-H)

実施例 185

25 N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-2-(4-ブロモフェニル)-N-{{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.698分)

MS (APCI-) : 783 (M-H), 785

実施例 186

5 N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-2-(3-プロモフェニル)-N-{{3'-({4-[3-(4-
ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イ
ル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.686分)

MS (APCI-) : 783 (M-H), 785

10

実施例 187

N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-2-(2-プロモフェニル)-N-{{3'-({4-[3-(4-
ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イ
ル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

15

収量 : 2.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.676分)

MS (APCI-) : 783 (M-H), 785

実施例 188

20 (E)-N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-3-フェニル-N-{{3'-({4-[3-(4-ピペリ
ジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチ
ル}-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.615分)

25

MS (APCI-) : 717 (M-H)

実施例 189

N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-2-(ベンジルオキシ)-N-{{3'-({4-[3-(4-ピ
ペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}

メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.622分)

MS (APCI-) : 735 (M-H)

5

実施例 190

N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-4-フェニル-N-{{3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}ブタナミド トリフルオロ酢酸塩

10

収量 : 5.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.692分)

MS (APCI-) : 733 (M-H)

実施例 191

15

N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-2-(4-メトキシフェニル)-N-{{3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.603分)

20

MS (APCI-) : 735 (M-H)

実施例 192

N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-2-(3-メトキシフェニル)-N-{{3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 0.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.609分)

MS (APCI-) : 735 (M-H)

実施例 193

(E)-N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-3-(4-メトキシフェニル)-N-{{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 3.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.647分)

MS (APCI-) : 747 (M-H)

実施例 194

10 N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-2-(3-フルオロフェニル)-N-{{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.624分)

15 MS (APCI-) : 723 (M-H)

実施例 195

N-[2-([4-(アミノスルホニル)ベンジル]{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキシエチル]ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

20

収量 : 1.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.540分)

MS (APCI-) : 748 (M-H)

25 実施例 196

2-(4-ブromoフェニル)-N-{{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.469分)

MS (APCI+) : 721 (M+H), 723

実施例 197

- 5 2-(3-プロモフェニル)-N-{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.491分)

- 10 MS (APCI+) : 721 (M+H), 723

実施例 198

- 15 2-(2-プロモフェニル)-N-{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.470分)

MS (APCI+) : 721 (M+H), 723

- 20 実施例 199

(E)-3-フェニル-N-{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.7 mg

- 25 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.454分)

MS (APCI+) : 655 (M+H)

実施例 200

4-フェニル-N-{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボ

ニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]プタナミ
ド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.495分)

5 MS (APCI+) : 672 (M+H)

実施例 201

3-(1H-インドール-3-イル)-N-{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペ
リジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[2-(4-ピリジニル)
10 エチル]プロパナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.416分)

MS (APCI+) : 694 (M+H)

15 実施例 202

2-(4-メトキシフェニル)-N-{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペ
リジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[2-(4-ピリジニル)エ
チル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.8 mg

20 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.417分)

MS (APCI+) : 673 (M+H)

実施例 203

2-(3-メトキシフェニル)-N-{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペ
リジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[2-(4-ピリジニル)エ
チル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 4.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.419分)

MS (APCI+) : 673 (M+H)

実施例 204

(E)-3-(4-メトキシフェニル)-N-{{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.447分)

MS (APCI+) : 685 (M+H)

10 実施例 205

2-(3-フルオロフェニル)-N-{{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.1 mg

15 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.430分)

MS (APCI+) : 661 (M+H)

実施例 206

20 N-(2-オキソ-2-{{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}[2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ)エチル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.369分)

MS (APCI+) : 686 (M+H)

25

実施例 207

2-(4-ブロモフェニル)-N-{{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}-N-[2-(2-チエニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.871分)

MS (APCI+) : 726 (M+H), 728

5 実施例 208

2-(3-ブロモフェニル)-N-{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[2-(2-チエニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.9 mg

10 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.860分)

MS (APCI+) : 726 (M+H), 728

実施例 209

15 2-(2-ブロモフェニル)-N-{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[2-(2-チエニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.859分)

MS (APCI+) : 726 (M+H), 728

20

実施例 210

(E)-3-フェニル-N-{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[2-(2-チエニル)エチル]-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

25 収量 : 2.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.835分)

MS (APCI+) : 660 (M+H)

実施例 211

2-(ベンジルオキシ)-N-{{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[2-(2-チエニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.1 mg

5 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.803分)

MS (APCI+): 678 (M+H)

実施例 2 1 2

10 4-フェニル-N-{{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[2-(2-チエニル)エチル]ブタナミド
トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.879分)

MS (APCI+): 676 (M+H)

15

実施例 2 1 3

3-(1H-インドール-3-イル)-N-{{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[2-(2-チエニル)エチル]プロパナミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量: 1.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.804分)

MS (APCI+): 701 (M+H)

実施例 2 1 4

25 2-(4-メトキシフェニル)-N-{{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[2-(2-チエニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.753分)

MS (APCI+): 678 (M+H)

実施例 2 1 5

2-(3-メトキシフェニル)-N-([3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリ
5 ジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-N-[2-(2-チエニル)エチ
ル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.3 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.781分)

MS (APCI+): 678 (M+H)

10

実施例 2 1 6

(E)-3-(4-メトキシフェニル)-N-([3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピ
ペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-N-[2-(2-チエニル)
エチル]-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

15 収量: 2.6mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.830分)

MS (APCI+): 690 (M+H)

実施例 2 1 7

20 2-(3-フルオロフェニル)-N-([3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリ
ジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-N-[2-(2-チエニル)エチ
ル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.3 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.807分)

25 MS (APCI+): 666 (M+H)

実施例 2 1 8

N-(2-オキソ-2-([3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カル
ボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)[2-(2-チエニル)エチル]アミノ)エチ

ル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 0.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.698分)

MS (APCI+) : 691 (M+H)

5

実施例 2 1 9

2-(4-ブロモフェニル)-N-{{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

10

収量 : 5.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.862分)

MS (APCI+) : 790 (M+H), 792

実施例 2 2 0

15

2-(3-ブロモフェニル)-N-{{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.852分)

20

MS (APCI+) : 790 (M+H), 792

実施例 2 2 1

2-(2-ブロモフェニル)-N-{{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 4.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.841分)

MS (APCI+) : 790 (M+H), 792

実施例 2 2 2

(E)-3-フェニル-N-{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 3.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.809分)

MS (APCI+) : 724 (M+H)

実施例 2 2 3

10 2-(ベンジルオキシ)-N-{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 0.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.781分)

15 MS (APCI+) : 742 (M+H)

実施例 2 2 4

4-フェニル-N-{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]ブタナミド トリフルオロ酢酸塩

20

収量 : 4.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.863分)

MS (APCI+) : 740 (M+H)

25 実施例 2 2 5

3-(1H-インドール-3-イル)-N-{[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]プロパナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度92 % (保持時間1.793分)

MS (APCI+) : 765 (M+H)

実施例 2 2 6

- 5 2-(4-メトキシフェニル)-N-{{3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル)-N-[3-(1,2,3-チアジゾール-4-イル)ベンジル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.775分)

- 10 MS (APCI+) : 742 (M+H)

実施例 2 2 7

- 15 2-(3-メトキシフェニル)-N-{{3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル)-N-[3-(1,2,3-チアジゾール-4-イル)ベンジル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 0.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.773分)

MS (APCI+) : 742 (M+H)

- 20 実施例 2 2 8

(E)-3-(4-メトキシフェニル)-N-{{3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル)-N-[3-(1,2,3-チアジゾール-4-イル)ベンジル]-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.4mg

- 25 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.803分)

MS (APCI+) : 754 (M+H)

実施例 2 2 9

2-(3-フルオロフェニル)-N-{{3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリ

ジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-N-[3-(1,2,3-チアジア
ゾール-4-イル)ベンジル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.791分)

5 MS (APCI+): 730 (M+H)

実施例 230

N-(2-オキソ-2-{{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カル
ボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)
10 ベンジル]アミノ}エチル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.695分)

MS (APCI+): 755 (M+H)

15 実施例 231

2-(4-ブロモフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-N-{{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニ
ル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}
アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.4 mg

20 HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.925分)

MS (APCI+): 734 (M+H), 736

実施例 232

2-(3-ブロモフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-N-{{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニ
25 ル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}
アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 7.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.829分)

MS (APCI+): 734 (M+H), 736

実施例 2 3 3

2-(2-ブロモフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-N-{{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニ
ル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}
5 アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 0.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.904分)

MS (APCI+) : 734 (M+H), 736

10 実施例 2 3 4

(E)-3-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)-N-{{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロ
ピル]-1-ピペリジニル}カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}-2-プロペ
ナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.4 mg

15 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.888分)

MS (APCI+) : 668 (M+H)

実施例 2 3 5

2-(ベンジルオキシ)-N-(3-フェニルプロピル)-N-{{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニ
20 ル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}
アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.844分)

MS (APCI+) : 686 (M+H)

25

実施例 2 3 6

4-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)-N-{{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピ
ル]-1-ピペリジニル}カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}ブタナミ
ド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.933分)

MS (APCI+) : 684 (M+H)

5 実施例 2 3 7

3-(1H-インドール-3-イル)-N-(3-フェニルプロピル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)プロパナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.5 mg

10 HPLC 分析 (条件B) : 純度100 % (保持時間1.855分)

MS (APCI+) : 709 (M+H)

実施例 2 3 8

15 2-(4-メトキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.833分)

MS (APCI+) : 686 (M+H)

20

実施例 2 3 9

2-(3-メトキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

25 収量 : 2.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.831分)

MS (APCI+) : 686 (M+H)

実施例 2 4 0

(E)-3-(4-メトキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.3mg

5 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.822分)

MS (APCI+) : 698 (M+H)

実施例 2 4 1

10 2-(3-フルオロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.860分)

MS (APCI+) : 674 (M+H)

15

実施例 2 4 2

N-[2-オキソ-2-((3-フェニルプロピル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ)エチル]ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 2.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.761分)

MS (APCI+) : 699 (M+H)

実施例 2 4 3

25 メチル 4-([2-(4-ブロモフェニル)アセチル]{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.843分)

MS (APCI+): 764 (M+H), 766

実施例 2 4 4

メチル 4-[(2-(3-ブロモフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロ
5 ピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミ
ノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.829分)

MS (APCI+): 764 (M+H), 766

10

実施例 2 4 5

メチル 4-[(2-(2-ブロモフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロ
ピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミ
ノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

15 収量: 5.8 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.822分)

MS (APCI+): 764 (M+H), 766

実施例 2 4 6

20 メチル 4-[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)
プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミ
ノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.2 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.803分)

25 MS (APCI+): 698 (M+H)

実施例 2 4 7

メチル 4-[(2-(ベンジルオキシ)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロ
ピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)

メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.760分)

MS (APCI+) : 716 (M+H)

5

実施例 2 4 8

メチル 4-[(4-フェニルブタノイル) {[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

10

収量 : 4.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.848分)

MS (APCI+) : 714 (M+H)

実施例 2 4 9

15

メチル 4-[(3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル) {[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.784分)

20

MS (APCI+) : 739 (M+H)

実施例 2 5 0

メチル 4-[(2-(4-メトキシフェニル)アセチル) {[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 5.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.753分)

MS (APCI+) : 716 (M+H)

実施例 2 5 1

メチル 4-[(2-(3-メトキシフェニル)アセチル){[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 4.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.765分)

MS (APCI+) : 716 (M+H)

実施例 2 5 2

10 メチル 4-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル){[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.793分)

15 MS (APCI+) : 728 (M+H)

実施例 2 5 3

メチル 4-[(2-(3-フルオロフェニル)アセチル){[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

20

収量 : 1.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.715分)

MS (APCI+) : 704 (M+H)

25 実施例 2 5 4

メチル 4-[(2-(ベンゾイルアミノ)アセチル){[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.670分)

MS (APCI+): 729 (M+H)

実施例 2 5 5

- 5 メチル 6-[(2-(4-ブロモフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 96 % (保持時間1.802分)

- 10 MS (APCI+): 744 (M+H), 746

実施例 2 5 6

- 15 メチル 6-[(2-(3-ブロモフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.804分)

MS (APCI+): 744 (M+H), 746

- 20 実施例 2 5 7

メチル 6-[(2-(2-ブロモフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

- 25 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.787分)

MS (APCI+): 744 (M+H), 746

実施例 2 5 8

メチル 6-[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)

プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.760分)

5 MS (APCI+): 678 (M+H)

実施例 2 5 9

メチル 6-[(2-(ベンジルオキシ)アセチル){[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)

10 ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.725分)

MS (APCI+): 696 (M+H)

15 実施例 2 6 0

メチル 6-[(4-フェニルブタノイル){[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量: 5.6 mg

20 HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.808分)

MS (APCI+): 694 (M+H)

実施例 2 6 1

メチル 6-[(3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル){[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

25 収量: 0.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.739分)

MS (APCI+): 719 (M+H)

実施例 2 6 2

メチル 6-[(2-(4-メトキシフェニル)アセチル){[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.718分)

MS (APCI+) : 696 (M+H)

10 実施例 2 6 3

メチル 6-[(2-(3-メトキシフェニル)アセチル){[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.9 mg

15 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.721分)

MS (APCI+) : 696 (M+H)

実施例 2 6 4

20 メチル 6-[(2-(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル){[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.769分)

MS (APCI+) : 708 (M+H)

25

実施例 2 6 5

メチル 6-[(2-(3-フルオロフェニル)アセチル){[3'-({4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.7分)

MS (APCI+) : 684 (M+H)

5 実施例 2 6 6

メチル 6-([2-(ベンゾイルアミノ)アセチル] {[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.1 mg

10 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.649分)

MS (APCI+) : 709 (M+H)

実施例 7 と同様に以下化合物を製造した。

実施例 2 6 7

15 2-(4-ブロモフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-([2'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.5 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 76% (保持時間 : 3.408分)

20 MS (APCI-) : 734 (M-H), 736

実施例 2 6 8

25 2-(4-ブロモフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-([2'-(4-[2-(4-ピペリジニル)エチル]-1-ピペリジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 0.9 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 100% (保持時間 : 3.724分)

MS (APCI-) : 720 (M-H), 722

実施例 269

2-(4-ブロモフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-{[2'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 0.9 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 98% (保持時間 : 3.819分)

MS (APCI-) : 734 (M-H), 736

実施例 270

10 N-(4-ヒドロキシフェネチル)-2-(2-ナフチル)-N-{[2'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.2 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 94% (保持時間 : 3.815分)

15 MS (APCI+) : 708 (M+H)

実施例 271

N-(4-ヒドロキシフェネチル)-3-(1H-インドール-3-イル)-N-{[2'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}プロパナミド トリフルオロ酢酸塩

20

収量 : 1.5 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 100% (保持時間 : 3.755分)

MS (APCI+) : 711 (M+H)

25 実施例 272

N-(4-ヒドロキシフェネチル)-4-フェニル-N-{[2'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}ブタナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.7 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 100% (保持時間 : 3.826分)

MS (APCI+) : 686 (M+H)

実施例 2 7 3

5 N-{{2'-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル}メチル}-2-(4-プロモフェニル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 19 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 85% (保持時間 : 3.413分)

10 MS (APCI+) : 694 (M+H), 696

実施例 2 7 4

4'-({[(4-プロモフェニル)アセチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}
メチル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド
15 トリフルオロ酢酸塩

収量 : 19 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 88% (保持時間 : 3.413分)

MS (APCI+) : 640 (M+H), 642

20 実施例 2 7 5

4'-({[(4-プロモフェニル)アセチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}
メチル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 19 mg

25 HPLC 分析 (条件A) : 純度 89% (保持時間 : 3.298分)

MS (APCI+) : 614(M+H), 616

実施例 2 7 6

N-(2-アミノエチル)-4'-({[(4-プロモフェニル)アセチル][2-(4-ヒドロキシフェ

ニル)エチル]アミノ}メチル)- 1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオ
ロ酢酸塩

収量 : 15 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度83% (保持時間 : 3.886分)

5 MS (APCI+) : 586 (M+H), 588

実施例 277

N-(3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)-4'-({[(4-ブロモフェニル)アセチル][2-
(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}メチル)- 1, 1'-ビフェニル-2-カルボキ
10 サミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 17 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度77% (保持時間 : 4.071分)

MS (APCI+) : 628 (M+H), 630

15 実施例 278

N-{[2'(1, 4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル]メチ
ル}-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-(フェニルアセチル)グリシンアミ
ド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 16 mg

20 HPLC 分析 (条件A) : 純度 72% (保持時間 : 2.930分)

MS (APCI+) : 673 (M+H)

実施例 279

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4'-({[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル][N-(フ
25 ェニルアセチル)グリシル]アミノ}メチル)- 1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミ
ド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 22 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 89% (保持時間 : 2.819分)

MS (APCI+) : 593 (M+H)

実施例 280

N-{{[2'-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]メチル}-2-(4-プロモフェニル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド
5 トリフルオロ酢酸塩

収量 : 19 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 86% (保持時間 : 3.327分)

MS (APCI+) : 694 (M+H), 696

10 実施例 281

3'-({[(4-プロモフェニル)アセチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}
メチル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 15 mg

15 HPLC 分析 (条件A) : 純度 86% (保持時間 : 3.275分)

MS (APCI+) : 614 (M+H), 616

実施例 282

N-{{[2'-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]メチル}
20 ル}-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-(フェニルアセチル)グリシンアミ
ド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 85% (保持時間 : 3.041分)

MS (APCI+) : 673 (M+H)

25

実施例 283

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3'-({[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル][N-(フ
エニルアセチル)グリシル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 12 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 90% (保持時間 : 2.965分)

MS (APCI+) : 593 (M+H)

5 実施例 284

N-(2-アミノエチル)-3'-([(4-プロモフェニル) アセチル] [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミノ} メチル)- 1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.4 mg

10 HPLC 分析 (条件A) : 純度100% (保持時間 : 3.580分)

MS (APCI+) : 586 (M+H), 588

実施例 285

15 N-(3-アミノ-2,2-ジメチルプロピル)-3'-([(4-プロモフェニル) アセチル] [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミノ} メチル)- 1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.8 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度98% (保持時間 : 3.597分)

MS (APCI+) : 628 (M+H), 630

20

実施例 286

2-([3'-([(4-プロモフェニル) アセチル] [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミノ} メチル)- 1,1'-ビフェニル-2-イル]カルボニル} アミノ) エチル イミドチオカルバメート トリフルオロ酢酸塩

25 収量 : 9.9 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 99% (保持時間 : 3.806分)

MS (APCI+) : 646 (M+H), 648

実施例 287

N-{{2'-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル}メチル}-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-フェニブタナミド・トリフルオロ酢酸塩

収量：2.4 mg

5 HPLC 分析 (条件A) : 純度 98% (保持時間 : 3.711分)

MS (APCI+) : 644 (M+H)

実施例 288

10 N-(2-アミノエチル)-3'-([(4-クロロフェニル)アセチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量：15 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度91% (保持時間 : 3.462分)

MS (APCI+) : 542 (M+H)

15

実施例 289

N-(2-アミノエチル)-3'-([[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル] (2-ナフチルアセチル)アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量：11 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度100% (保持時間 : 3.533分)

MS (APCI+) : 558 (M+H)

実施例 290

25 N-(2-アミノエチル)-3'-([[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル] [3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ]メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量：1.5 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度100% (保持時間 : 3.490分)

MS (APCI+): 561 (M+H)

実施例 291

5 N-(2-アミノエチル)-3'-{[[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル](4-フェニルブタ
ノイル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢
酸塩

収量: 19 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度90% (保持時間: 3.517分)

MS (APCI+): 536 (M+H)

10

実施例 292

N-(2-アミノエチル)-3'-({[(2E)-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペノイル][2-
(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキ
15 サミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 19 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度90% (保持時間: 3.455分)

MS (APCI+): 538 (M+H)

実施例 293

20 N-(2-アミノエチル)-3'-{[[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]({[3-(トリフルオ
ロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カ
ルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 18 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度86% (保持時間: 3.575分)

25 MS (APCI+): 577 (M+H)

実施例 294

N-(6-アミノヘキシル)-3'-([2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル][3-(1H-インド
ール-3-イル)プロパノイル]アミノ]メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミ

ド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.4 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度99% (保持時間 : 3.500分)

MS (APCI+) : 617 (M+H)

5

実施例 295

N-(6-アミノヘキシル)-3'-{[[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]({[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

10

収量 : 4.2 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度100% (保持時間 : 3.739分)

MS (APCI+) : 633 (M+H)

実施例 296

15

N-{[4-(アミノエチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-{[[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル][3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度100% (保持時間 : 3.540分)

20

MS (APCI+) : 643 (M+H)

実施例 297

N-{[4-(アミノエチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-{[[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]({[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 6.0 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度100% (保持時間 : 3.776分)

MS (APCI+) : 659 (M+H)

実施例 298

N-{{2'-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル}メチル}-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-(2-チエニル)ブタナアミド トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 4.0 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 100% (保持時間 : 3.905分)

MS (APCI+) : 650 (M+H)

実施例 299

10 N-{{2'-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル}メチル}-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-(1-ナフチルオキシ)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 12 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 93% (保持時間 : 4.050分)

15 MS (APCI+) : 682 (M+H)

実施例 300

(2E)-N-{{2'-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル}メチル}-3-(3-フルオロフェニル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 10 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 100% (保持時間 : 3.958分)

MS (APCI+) : 646 (M+H)

25 実施例 71 と同様にして以下の化合物を製造した。

実施例 301

N-(2-アミノエチル)-3'--({[(2E)-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペノイル](1-ナフチルメチル)アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフ

ルオロ酢酸塩

収量 : 15 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度81% (保持時間 : 3.674分)

MS (APCI+) : 558 (M+H)

5

実施例 302

N-(2-アミノエチル)-3'-[[(1-ナフチルメチル) {(2E)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペノイル} アミノ)メチル]- 1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

10

収量 : 14 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度84% (保持時間 : 3.882分)

MS (APCI+) : 608 (M+H)

実施例 303

15

N-(2-アミノエチル)-3'-[[(1-ナフチルメチル) [N-(フェニルアセチル)グリシル] アミノ]メチル]- 1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 15 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度94% (保持時間 : 3.695分)

MS (APCI+) : 585 (M+H)

20

実施例 304

N-(2-アミノエチル)-3'-[[(N-ベンゾイルグリシル) (1-ナフチルメチル) アミノ]メチル]- 1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 16 mg

25

HPLC 分析 (条件A) : 純度89% (保持時間 : 3.848分)

MS (APCI+) : 571 (M+H)

実施例 305

N-(2-アミノエチル)-3'-[[(2-(1H-インドール-3-イル)エチル) (4-フェニル)ブタ

ノイル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.4 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度100% (保持時間 : 3.513分)

5 MS (APCI+) : 559 (M+H)

実施例 306

N-(2-アミノエチル)-3'-{[[2-(1H-インドール-3-イル)エチル][4-(2-チエニル)ブタノイル]アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

10

収量 : 1.3 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度100% (保持時間 : 3.400分)

MS (APCI+) : 565 (M+H)

15 実施例 307

N-(2-アミノエチル)-3'-{[[2-(1H-インドール-3-イル)エチル][3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.1 mg

20 HPLC 分析 (条件A) : 純度98% (保持時間 : 2.822分)

MS (APCI+) : 584 (M+H)

実施例 308

N-(2-アミノエチル)-3'-({(3,3-ジフェニルプロピル)[3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 1.3 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度97% (保持時間 : 3.621分)

MS (APCI+) : 635 (M+H)

実施例 3 0 9

メチル {[(2'-{[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル}[(4-ブロモフェニル)アセチル]アミノ}(フェニル)アセテート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.7 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度98% (保持時間 : 4.935分)

MS (APCI+) : 614 (M+H), 616

10 実施例 3 1 0

メチル [[(2'-{[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル] (4-フェニルブタノイル)アミノ] (フェニル)アセテート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.3 mg

15 HPLC 分析 (条件A) : 純度87% (保持時間 : 3.337分)

MS (APCI+) : 564 (M+H)

実施例 3 1 1

メチル {[(2'-{[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル] [N-(フェニルアセチル)グリシル]アミノ} (フェニル)アセテート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.5 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度98% (保持時間 : 3.018分)

MS (APCI+) : 593 (M+H)

25

実施例 3 1 2

N-(2-アミノエチル)-3'-{[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) (4-フェニルブタノイル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度97% (保持時間 : 2.863分)

MS (APCI+) : 589 (M+H)

実施例 3 1 3

- 5 N-(2-アミノエチル)-3'-{[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) {4-(2-チエニル)ブタノイル}アミノ]メチル}- 1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.6 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度100% (保持時間 : 2.825分)

- 10 MS (APCI+) : 595 (M+H)

実施例 3 1 4

- 15 N-(2-アミノエチル)-3'-{[(2E)-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペノイル] (4-フェノキシフェニル)アミノ]メチル}- 1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 18 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度95% (保持時間 : 3.339分)

MS (APCI+) : 586 (M+H)

- 20 実施例 3 1 5

N-(2-アミノエチル)-3'-({4-[(E)-2-(4-メトキシフェニル)エテニル]フェニル} {N-(フェニルアセチル)グリシル}アミノ)メチル)- 1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 2.3 mg

- 25 HPLC 分析 (条件A) : 純度100% (保持時間 : 3.455分)

MS (APCI+) : 653 (M+H)

実施例 3 1 6

N-(2-アミノエチル)-3'-({(4-ベンゾイルフェニル) [(ベンジルオキシ)アセチル]

アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 20 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度84% (保持時間 : 3.807分)

MS (APCI+) : 598 (M+H)

5

実施例 3 1 7

エチル N-[(2'-{[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル]-N-[(4-ブロモフェニル)アセチル]チロシネート トリフルオロ酢酸塩

10

収量 : 4.1 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度99% (保持時間 : 2.818分)

MS (APCI+) : 658 (M+H), 660

実施例 3 1 8

15

エチル N-[(2'-{[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル]-N-[(4-メトキシフェニル)アセチル]チロシネート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.9 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度89% (保持時間 : 3.044分)

20

MS (APCI+) : 610 (M+H)

実施例 3 1 9

エチル N-(フェニルアセチル)グリシル-N-[(2'-{[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル]チロシネート トリフルオロ酢酸塩

25

収量 : 4.3 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度99% (保持時間 : 2.987分)

MS (APCI+) : 637 (M+H)

実施例 3 2 0

エチル N-[(2'-[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル]-N-(2-ナフチルアセチル)チロシネート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.4 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度88% (保持時間 : 3.217分)

5 MS (APCI+) : 630 (M+H)

実施例 3 2 1

3'-{[(4-アミノブタノイル)(1-ナフチルメチル)アミノ]メチル}-N-(2-アミノエチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

10 収量 18 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度95% (保持時間 : 2.643分)

MS (APCI+) : 495 (M+H)

実施例 3 2 2

15 N-[(2'-[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル]-N-(1-ナフチルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 27 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度93% (保持時間 : 2.649分)

MS (APCI+) : 521 (M+H)

20

実施例 3 2 3

N-(2-アミノエチル)-3'-{[(4-(アミノメチル)シクロヘキシル)カルボニル](1-ナフチルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

25 収量 : 11 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度9% (保持時間 : 2.740分)

MS (APCI+) : 549 (M+H)

実施例 3 2 4

N-(2-アミノエチル)-3'-{[[4-({[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}メチル)ベンゾ
イル](1-ナフチルメチル)アミノ]メチル}-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.1 mg

5 HPLC 分析 (条件A) : 純度80% (保持時間 : 2.789分)

MS (APCI+) : 585 (M+H)

実施例 3 2 5

10 N-(2-アミノエチル)-3'-{[[3-({[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}メチル)ベンゾ
イル](1-ナフチルメチル)アミノ]メチル}-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.6 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度98% (保持時間 : 2.796分)

MS (APCI+) : 585 (M+H)

15

実施例 3 2 6

N-(2-アミノエチル)-3'-{[[5-({[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}ペンタノイ
ル)(1-ナフチルメチル)アミノ]メチル}-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド ト
リフルオロ酢酸塩

20 収量 : 26 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度91% (保持時間 : 2.763分)

MS (APCI+) : 551 (M+H)

実施例 3 2 7

25 N-(2-アミノエチル)-3'-{[[4-({[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}メチル)シクロ
ヘキシル]カルボニル}(1-ナフチルメチル)アミノ]メチル}-1, 1'-ビフェニル-2-
カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.4 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度98% (保持時間 : 2.850分)

MS (APCI+): 591 (M+H)

実施例 3 2 8

5 N-(2-アミノエチル)-3'-{[[4-(アミノスルホニル)ベンゾイル](1-ナフチルメチル)アミノ]メチル}-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 8.5 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度95% (保持時間: 3.062分)

MS (APCI+): 593 (M+H)

10 実施例 3 2 9

3'-{[[2-(アミノカルボニル)フェノキシ]アセチル](1-ナフチルメチル)アミノ]メチル}-N-(2-アミノエチル)-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 22 mg

15 HPLC 分析 (条件A) : 純度96% (保持時間: 3.211分)

MS (APCI+): 587 (M+H)

実施例 3 3 0

20 N-(2-アミノエチル)-3'-{[(1-ナフチルメチル)(チロシル)アミノ]メチル}-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 21 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度94% (保持時間: 2.749分)

MS (APCI+): 573 (M+H)

25 実施例 3 3 1

N-(2-アミノエチル)-3'-{[[2-(4-メトキシフェニル)エチル](チロシル)アミノ]メチル}-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 19 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度94% (保持時間: 2.615分)

MS (APCI+): 567 (M+H)

実施例 3 3 2

5 N-(2-アミノエチル)-3'-{[[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル](チロシル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 22 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度94% (保持時間: 2.888分)

MS (APCI+): 605 (M+H)

10 実施例 3 3 3

N-(2-アミノエチル)-3'-{[(3,3-ジフェニルプロピル)(チロシル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 21 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度97% (保持時間: 2.950分)

15 MS (APCI+): 627 (M+H)

実施例 3 3 4

N-(2-アミノエチル)-3'-{[(4-フェニルブチル)(チロシル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量: 9.7 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度96% (保持時間: 2.833分)

MS (APCI+): 565 (M+H)

実施例 3 3 5

25 N-(2-アミノエチル)-3'-{[3-[メチル(フェニル)アミノ]プロピル](チロシル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 10 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度96% (保持時間: 2.096分)

MS (APCI+): 580 (M+H)

実施例 3 3 6

5 N-(2-アミノエチル)-3'-([4-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)メチル)ベンゾ
イル][2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ)メチル)-1,1'-ビフェニル-3-カ
ルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 25 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度87% (保持時間 : 2.953分)

MS (APCI+) : 617 (M+H)

10 実施例 3 3 7

N-(2-アミノエチル)-3'-{[4-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)メチル)ベンゾ
イル](1-ナフチルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-3-カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.1 mg

15 HPLC 分析 (条件A) : 純度98% (保持時間 : 2.860分)

MS (APCI+) : 585 (M+H)

実施例 3 3 8

20 N-(2-アミノエチル)-3'-{[4-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)メチル)ベンゾ
イル](4-フェニルブチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-3-カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度99% (保持時間 : 2.927分)

MS (APCI+) : 577 (M+H)

25

実施例 3 3 9

N-(2-アミノエチル)-4'-{[4-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)メチル)ベンゾ
イル](3,3-ジフェニルプロピル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサ
ミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度98% (保持時間 : 2.977分)

MS (APCI+) : 639 (M+H)

5 実施例 3 4 0

N-(2-アミノエチル)-4'-{[(ベンジルオキシ)アセチル](4-フェノキシフェニル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 17 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度87% (保持時間 : 3.485分)

10 MS (APCI+) : 586 (M+H)

実施例 3 4 1

N-(2-アミノエチル)-4'-({4-[(E)-2-(4-メトキシフェニル)エテニル]フェニル}[N-(フェニルアセチル)グリシル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

15

収量 : 2.0 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度99% (保持時間 : 3.462分)

MS (APCI+) : 653 (M+H)

20 実施例 3 4 2

N-(2-アミノエチル)-4'-[(N-ベンゾイルグリシル){4-[(E)-2-(4-メトキシフェニル)エテニル]フェニル}アミノ}メチル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.5 mg

25 HPLC 分析 (条件A) : 純度99% (保持時間 : 3.448分)

MS (APCI+) : 639 (M+H)

実施例 3 4 3

N-(2-アミノエチル)-4'-{[(ベンジルオキシ)アセチル]{4-[(E)-2-(4-メトキシ

フェニル)エテニル]フェニル)アミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミ
ド トリフルオロ酢酸塩

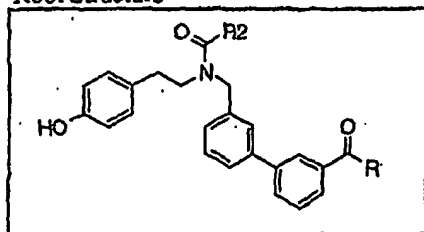
収量 : 1.8 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度100% (保持時間 : 3.604分)

5 MS (APCI+) : 626 (M+H)

上記実施例で得られた化合物および上記実施例と同様な方法で得られた化合物、
ならびにそれらのマスペクトル (MS) の結果を以下に示す。

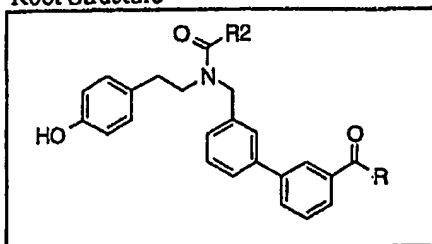
Root Structure



MS (APCI+)

R ₂ \ R						
	548 (M+H)	546 (M+H)	574 (M+H)	574 (M+H)	590 (M+H)	574 (M+H)
	614 (M+H), 616	612 (M+H) 614	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	656 (M+H) 658	640 (M+H) 642
	566 (M+H)	564 (M+H)	592 (M+H)	592 (M+H)	608 (M+H)	592 (M+H)
	564 (M+H)	562 (M+H)	590 (M+H)	590 (M+H)	606 (M+H)	590 (M+H)
	579 (M+H)	577 (M+H)	605 (M+H)	605 (M+H)	621 (M+H)	605 (M+H)
	589 (M+H)	587 (M+H)	615 (M+H)	615 (M+H)	631 (M+H)	615 (M+H)
	575 (M+H)	573 (M+H)	601 (M+H)	601 (M+H)	617 (M+H)	601 (M+H)
	516 (M+H)	514 (M+H)	542 (M+H)	542 (M+H)	558 (M+H)	542 (M+H)

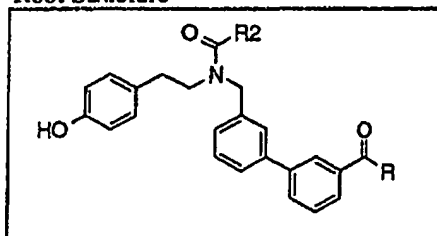
Root Structure



MS (APCI+)

$R^2 \backslash R$						
	585 (M+H)	617 (M+H)	628 (M+H)	568 (M+H)	574 (M+H)	670 (M+H)
	651 (M+H) 653	683 (M+H) 685	694 (M+H) 696	638 (M+H) 636	640 (M+H) 642	736 (M+H) 738
	603 (M+H)	635 (M+H)	646 (M+H)	586 (M+H)	592 (M+H)	688 (M+H)
	601 (M+H)	633 (M+H)	644 (M+H)	584 (M+H)	590 (M+H)	686 (M+H)
	626 (M+H)	648 (M+H)	659 (M+H)	599 (M+H)	605 (M+H)	701 (M+H)
	626 (M+H)	658 (M+H)	669 (M+H)	609 (M+H)	615 (M+H)	711 (M+H)
	612 (M+H)	644 (M+H)	655 (M+H)	595 (M+H)	601 (M+H)	697 (M+H)
	553 (M+H)	585 (M+H)	596 (M+H)	536 (M+H)	542 (M+H)	638 (M+H)

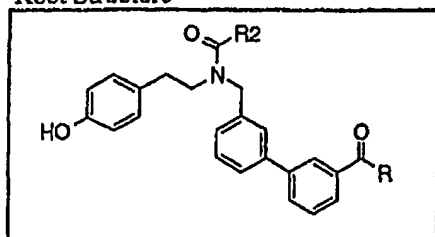
Root Structure



MS (APCI+)

$R^2 \backslash R$						
	538 (M+H)	536 (M+H)	564 (M+H)	564 (M+H)	580 (M+H)	564 (M+H)
	549 (M+H)	547 (M+H)	575 (M+H)	575 (M+H)	591 (M+H)	575 (M+H)
	614 (M+H) 616	612 (M+H) 614	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	656 (M+H) 658	640 (M+H) 642
	614 (M+H) 616	612 (M+H) 614	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	656 (M+H) 658	640 (M+H) 642
	569 (M+H)	567 (M+H)	595 (M+H)	595 (M+H)	611 (M+H)	595 (M+H)
	566 (M+H)	564 (M+H)	592 (M+H)	592 (M+H)	608 (M+H)	592 (M+H)
	578 (M+H)	576 (M+H)	604 (M+H)	604 (M+H)	620 (M+H)	604 (M+H)
	626 (M+H) 628	624 (M+H) 626	652 (M+H) 654	652 (M+H) 654	668 (M+H) 670	652 (M+H) 654

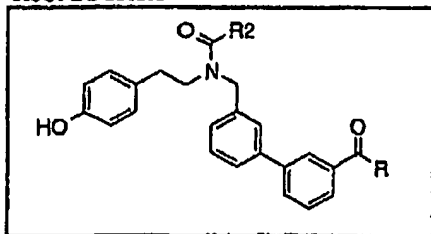
Root Structure



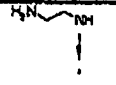
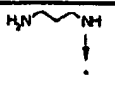
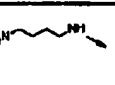
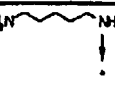
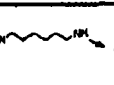
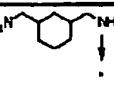

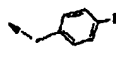
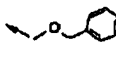
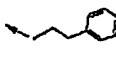
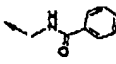
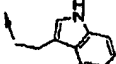
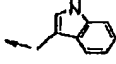

MS (APCI+)

R ² \ R						
	575 (M+H)	607 (M+H)	618 (M+H)	558 (M+H)	564 (M+H)	660 (M+H)
	586 (M+H)	618 (M+H)	629 (M+H)	569 (M+H)	575 (M+H)	671 (M+H)
	651 (M+H) 653	683 (M+H) 685	694 (M+H) 696	634 (M+H) 636	640 (M+H) 642	736 (M+H) 738
	651 (M+H) 653	683 (M+H) 685	694 (M+H) 696	634 (M+H) 636	640 (M+H) 642	736 (M+H) 738
	606 (M+H)	638 (M+H)	649 (M+H)	589 (M+H)	595 (M+H)	691 (M+H)
	603 (M+H)	635 (M+H)	646 (M+H)	586 (M+H)	592 (M+H)	688 (M+H)
	615 (M+H)	647 (M+H)	658 (M+H)	598 (M+H)	604 (M+H)	700 (M+H)
	663 (M+H) 665	695 (M+H) 697	706 (M+H) 708	646 (M+H) 648	652 (M+H) 654	748 (M+H) 750

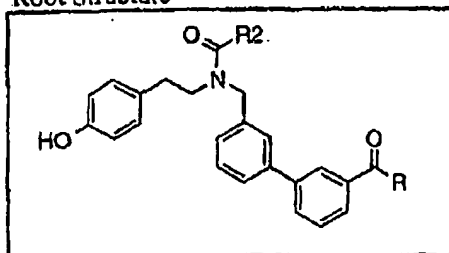
Root Structure



MS (APCI+)

$R^2 \backslash R$						
	520 (M+H)	534 (M+H)	548 (M+H)	562 (M+H)	576 (M+H)	602 (M+H)
	586 (M+H) 588	600 (M+H) 602	614 (M+H) 616	628 (M+H) 630	642 (M+H) 644	668 (M+H) 670
	538 (M+H)	552 (M+H)	566 (M+H)	580 (M+H)	594 (M+H)	620 (M+H)
	536 (M+H)	550 (M+H)	564 (M+H)	578 (M+H)	592 (M+H)	618 (M+H)
	551 (M+H)	565 (M+H)	579 (M+H)	593 (M+H)	607 (M+H)	633 (M+H)
	561 (M+H)	575 (M+H)	589 (M+H)	603 (M+H)	617 (M+H)	643 (M+H)
	547 (M+H)	561 (M+H)	575 (M+H)	589 (M+H)	603 (M+H)	629 (M+H)
	488 (M+H)	502 (M+H)	516 (M+H)	530 (M+H)	544 (M+H)	570 (M+H)

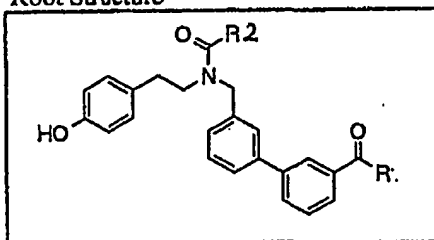
Root Structure



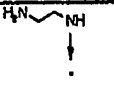
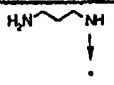
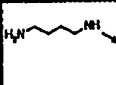
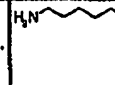
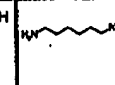
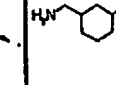
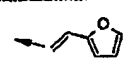
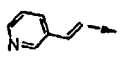
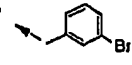
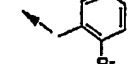
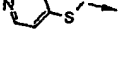
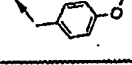
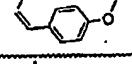
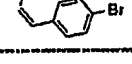
MS (APCI+)

$R^2 \backslash R$					
	602 (M+H)	574 (M+H)	574 (M+H)	574 (M+H)	577 (M+H)
	668 (M+H) 670	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	643 (M+H) 645
	620 (M+H)	592 (M+H)	592 (M+H)	592 (M+H)	595 (M+H)
	618 (M+H)	590 (M+H)	590 (M+H)	590 (M+H)	593 (M+H)
	633 (M+H)	605 (M+H)	605 (M+H)	605 (M+H)	608 (M+H)
	643 (M+H)	615 (M+H)	615 (M+H)	615 (M+H)	618 (M+H)
	629 (M+H)	601 (M+H)	601 (M+H)	601 (M+H)	604 (M+H)
	570 (M+H)	542 (M+H)	542 (M+H)	542 (M+H)	545 (M+H)

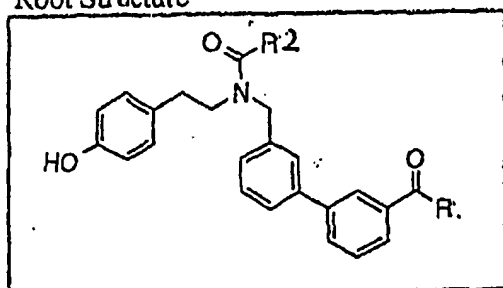
Root Structure



MS (APCI+)

$R^2 \backslash R$						
	510 (M+H)	524 (M+H)	538 (M+H)	552 (M+H)	566 (M+H)	592 (M+H)
	521 (M+H)	535 (M+H)	549 (M+H)	563 (M+H)	577 (M+H)	603 (M+H)
	586 (M+H) 588	600 (M+H) 602	614 (M+H) 616	628 (M+H) 630	642 (M+H) 644	668 (M+H) 670
	586 (M+H) 588	600 (M+H) 602	614 (M+H) 616	628 (M+H) 630	642 (M+H) 644	668 (M+H) 670
	541 (M+H)	555 (M+H)	569 (M+H)	583 (M+H)	597 (M+H)	623 (M+H)
	538 (M+H)	552 (M+H)	566 (M+H)	580 (M+H)	594 (M+H)	620 (M+H)
	550 (M+H)	564 (M+H)	578 (M+H)	592 (M+H)	606 (M+H)	632 (M+H)
	598 (M+H) 600	612 (M+H) 614	626 (M+H) 628	640 (M+H) 642	654 (M+H) 656	680 (M+H) 682

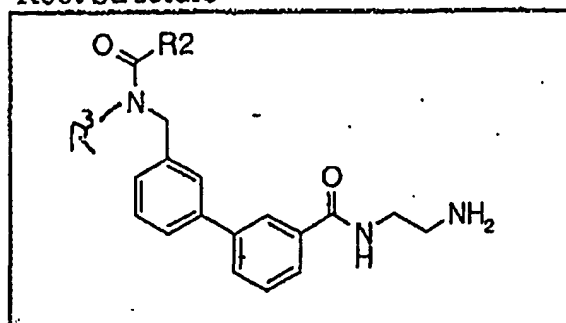
Root Structure



MS (APCI+)

$R^2 \backslash R$					
	592 (M+H)	564 (M+H)	564 (M+H)	564 (M+H)	567 (M+H)
	603 (M+H)	675 (M+H)	675 (M+H)	675 (M+H)	678 (M+H)
	668 (M+H) 670	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	643 (M+H) 645
	668 (M+H) 670	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	643 (M+H) 645
	623 (M+H)	595 (M+H)	595 (M+H)	595 (M+H)	598 (M+H)
	620 (M+H)	592 (M+H)	592 (M+H)	592 (M+H)	595 (M+H)
	632 (M+H)	604 (M+H)	604 (M+H)	604 (M+H)	607 (M+H)
	680 (M+H) 682	652 (M+H) 654	652 (M+H) 654	652 (M+H) 654	655 (M+H) 657

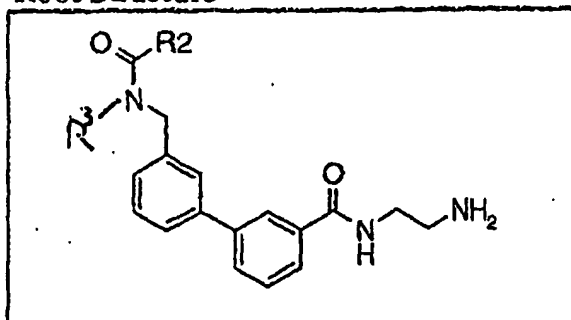
Root Structure



MS (APCI+ or -)

$R^2 \backslash R^3$				
	581 (M-H)	567 (M-H)	503 (M-H)	523 (M-H)
	647 (M-H) 649	633 (M-H) 635	571 (M+H) 573	589 (M-H) 591
	599 (M-H)	585 (M-H)	523 (M+H)	541 (M-H)
	597 (M-H)	583 (M-H)	521 (M+H)	539 (M-H)
	612 (M-H)	598 (M-H)	536 (M+H)	554 (M-H)
	622 (M-H)	608 (M-H)	544 (M-H)	564 (M-H)
	608 (M-H)	694 (M-H)	530 (M-H)	550 (M-H)
	571 (M-H)	557 (M-H)	495 (M+H)	513 (M-H)

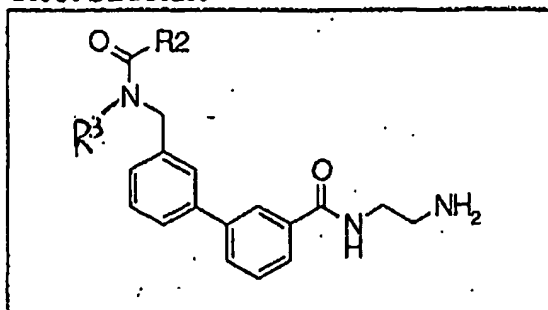
Root Structure



MS (APCI+ or -)

$R^2 \backslash R^3$				
	508 (M-H)	574 (M+H)	580 (M-H) 582	516 (M-H)
	574 (M-H) 576	640 (M+H) 642	648 (M+H) 650	582 (M-H) 584
	526 (M-H)	592 (M+H)	598 (M-H) 600	534 (M-H)
	524 (M-H)	590 (M+H)	596 (M-H) 598	532 (M-H)
	539 (M-H)	605 (M+H)	613 (M+H) 615	547 (M-H)
	549 (M-H)	615 (M+H)	623 (M+H) 625	557 (M-H)
	535 (M-H)	601 (MH)	608 (M+H) 610	543 (M-H)
	498 (M-H)	564 (M+H)	572 (M+H) 574	506 (M-H)

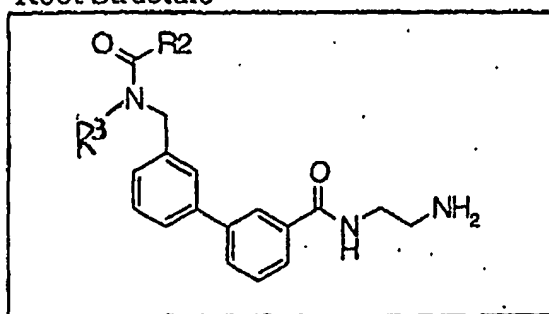
Root Structure



MS (APCI+ or -)

$R^2 \backslash R^3$				
	582 (M-H)	568 (M-H)	506 (M+H)	524 (M-H)
	647 (M-H) 649	633 (M-H) 635	571 (M+H) 573	589 (M-H) 591
	647 (M-H) 649	633 (M-H) 635	571 (M+H) 573	589 (M-H) 591
	611 (M-H)	597 (M-H)	535 (M+H)	553 (M-H)
	599 (M-H)	585 (M-H)	521 (M-H)	541 (M-H)
	585 (M-H)	571 (M-H)	507 (M-H)	527 (M-H)
	597 (M-H)	583 (M-H)	519 (M-H)	539 (M-H)
	599 (M-H)	585 (M-H)	521 (M-H)	541 (M-H)

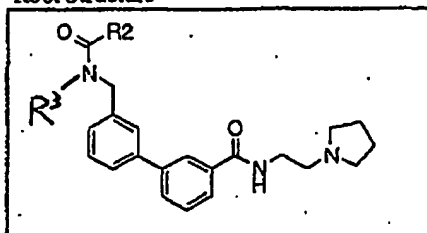
Root Structure



MS (APCI+ or -)

$R^2 \backslash R^3$				
	509 (M-H)	575 (M+H)	581 (M-H) 583	517 (M-H)
	576 (M+H) 578	640 (M+H) 642	646 (M+H) 648	582 (M-H) 584
	574 (M-H) 576	640 (M+H) 642	646 (M+H) 648	582 (M-H) 584
	538 (M-H)	604 (M+H)	611 (M-H) 613	546 (M-H)
	526 (M-H)	592 (M+H)	598 (M-H) 600	534 (M-H)
	512 (M-H)	578 (M+H)	586 (M+H) 588	520 (M-H)
	524 (M-H)	590 (M+H)	596 (M-H) 598	532 (M-H)
	526 (M-H)	592 (M+H)	598 (M-H) 600	534 (M-H)

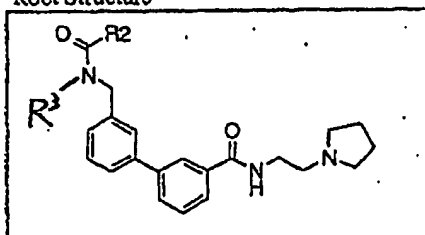
Root Structure



MS (APCI+ or -)

$R^2 \backslash R^3$					
	703 (M+H) 705	689 (M+H) 691	625 (M+H) 627	630 (M+H) 632	694 (M+H) 696
	703 (M+H) 705	689 (M+H) 691	625 (M+H) 627	630 (M+H) 632	694 (M+H) 696
	703 (M+H) 705	689 (M+H) 691	625 (M+H) 627	630 (M+H) 632	694 (M+H) 696
	637 (M+H)	623 (M+H)	559 (M+H)	564 (M+H)	628 (M+H)
	655 (M+H)	641 (M+H)	677 (M+H)	582 (M+H)	646 (M+H)
	653 (M+H)	639 (M+H)	575 (M+H)	580 (M+H)	644 (M+H)
	678 (M+H)	664 (M+H)	600 (M+H)	605 (M+H)	669 (M+H)
	655 (M+H)	641 (M+H)	577 (M+H)	582 (M+H)	646 (M+H)
	655 (M+H)	639 (M+H)	577 (M+H)	582 (M+H)	646 (M+H)
	667 (M+H)	653 (M+H)	589 (M+H)	594 (M+H)	658 (M+H)
	643 (M+H)	629 (M+H)	565 (M+H)	570 (M+H)	634 (M+H)
	668 (M+H)	654 (M+H)	590 (M+H)	595 (M+H)	659 (M+H)

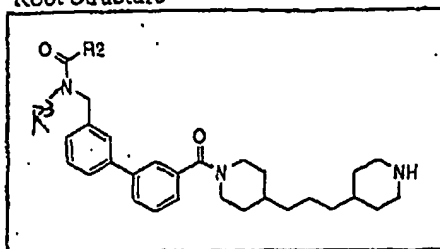
Root Structure



MS (APCI+ or -)

$R^2 \backslash R^3$					
	638 (M+H) 640	668 (M+H) 670	648 (M+H) 650	652 (M-H) 654	632 (M-H) 634
	638 (M+H) 640	668 (M+H) 670	648 (M+H) 650	652 (M-H) 654	632 (M-H) 634
	638 (M+H) 640	668 (M+H) 670	648 (M+H) 650	652 (M-H) 654	632 (M-H) 634
	572 (M+H)	602 (M+H)	582 (M+H)	598 (M+H)	566 (M-H)
	590 (M+H)	620 (M+H)	600 (M+H)	604 (M-H)	584 (M-H)
	588 (M+H)	618 (M+H)	598 (M+H)	602 (M-H)	582 (M-H)
	613 (M+H)	643 (M+H)	623 (M+H)	627 (M-H)	607 (M-H)
	590 (M+H)	620 (M+H)	600 (M+H)	604 (M-H)	584 (M-H)
	590 (M+H)	620 (M+H)	600 (M+H)	604 (M-H)	584 (M-H)
	602 (M+H)	632 (M+H)	612 (M+H)	616 (M-H)	596 (M-H)
	578 (M+H)	608 (M+H)	588 (M+H)	592 (M-H)	572 (M-H)
	603 (M+H)	633 (M+H)	613 (M+H)	617 (M-H)	597 (M-H)

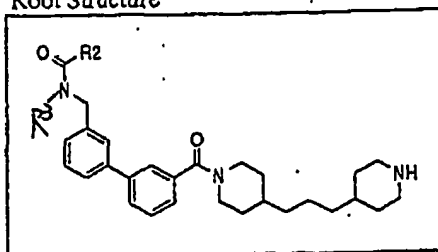
Root Structure



MS (APCI+ or -)

$R^2 \backslash R^3$				
	799 (M+H) 801	783 (M+H) 785	721 (M+H) 723	726 (M+H) 728
	797 (M+H) 799	783 (M+H) 785	721 (M+H) 723	726 (M+H) 728
	797 (M+H) 799	783 (M+H) 785	721 (M+H) 723	726 (M+H) 728
	731 (M+H)	717 (M+H)	655 (M+H)	660 (M+H)
	751 (M+H)	735 (M+H)	673 (M+H)	678 (M+H)
	747 (M+H)	733 (M+H)	671 (M+H)	676 (M+H)
	772 (M+H)	758 (M+H)	694 (M+H)	701 (M+H)
	749 (M+H)	735 (M+H)	673 (M+H)	678 (M+H)
	749 (M+H)	735 (M+H)	673 (M+H)	678 (M+H)
	761 (M+H)	747 (M+H)	685 (M+H)	690 (M+H)
	737 (M+H)	723 (M+H)	661 (M+H)	666 (M+H)
	762 (M+H)	748 (M+H)	686 (M+H)	691 (M+H)

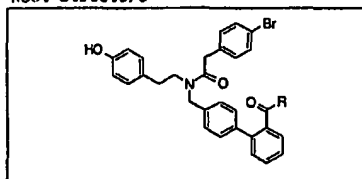
Root Structure:



MS (APCI+ or -)

$R^2 \backslash R^3$				
	790 (M+H) 792	734 (M+H) 738	764 (M+H) 766	744 (M+H) 746
	790 (M+H) 792	734 (M+H) 736	764 (M+H) 766	744 (M+H) 746
	790 (M+H) 792	734 (M+H) 736	764 (M+H) 766	744 (M+H) 746
	724 (M+H)	668 (M+H)	698 (M+H)	678 (M+H)
	742 (M+H)	686 (M+H)	716 (M+H)	696 (M+H)
	740 (M+H)	684 (M+H)	714 (M+H)	694 (M+H)
	765 (M+H)	709 (M+H)	739 (M+H)	719 (M+H)
	742 (M+H)	686 (M+H)	716 (M+H)	696 (M+H)
	742 (M+H)	686 (M+H)	716 (M+H)	696 (M+H)
	754 (M+H)	698 (M+H)	728 (M+H)	708 (M+H)
	730 (M+H)	674 (M+H)	704 (M+H)	684 (M+H)
	755 (M+H)	699 (M+H)	729 (M+H)	709 (M+H)

Root Structure

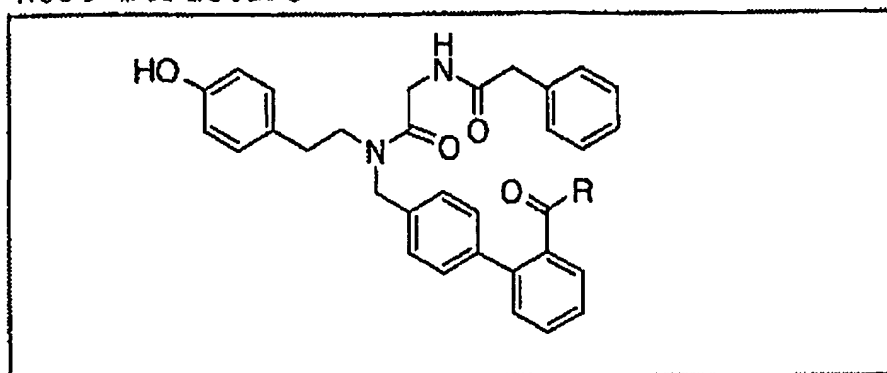


R	MS (APCI+)
	640 (M+H), 642
	694 (M+H), 696
	614 (M+H), 616
	668 (M+H), 670
	726 (M+H), 728
	586 (M+H), 588
	600 (M+H), 622
	614 (M+H), 616
	628 (M+H), 629
	628 (M+H), 629
	662 (M+H), 664
	668 (M+H), 670
	646 (M+H), 648
	702 (M+H), 704

R	MS (APCI+)
	658 (M+H), 660
	672 (M+H), 674
	643 (M+H), 645
	766 (M+H), 768
	640 (M+H), 642
	668 (M+H), 670
	736 (M+H), 738
	716 (M+H), 718
	654 (M+H), 656
	680 (M+H), 682
	680 (M+H), 682
	640 (M+H), 642
	645 (M+H), 647
	846 (M+H), 848

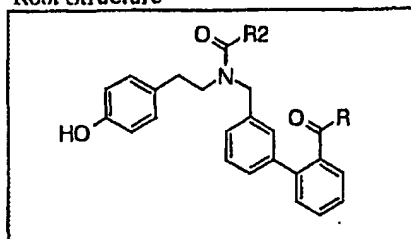
R	MS (APCI+)
	852 (M+H), 854

Root Structure



R	MS (APCI+)
	619 (M+H)
	673 (M+H)
	593 (M+H)
	565 (M+H)
	659 (M+H)

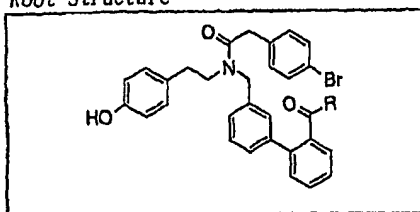
Root Structure



MS (APCI+)

R ² \ R				
	640 (M+H) 642	694 (M+H) 696	614 (M+H) 616	680 (M+H) 682
	619 (M+H)	673 (M+H)	593 (M+H)	658 (M+H)
	566 (M+H)	620 (M+H)	540 (M+H)	606 (M+H)
	631 (M+H)	685 (M+H)	605 (M+H)	671 (M+H)

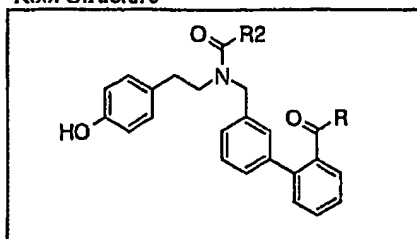
Root Structure



R	MS (APCI+)
	600 (M+H), 602
	658 (M+H), 660
	586 (M+H), 588
	642 (M+H), 644
	668 (M+H), 670
	668 (M+H), 670
	662 (M+H), 664
	628 (M+H), 630
	646 (M+H), 648
	736 (M+H), 738
	655 (M+H), 656
	640 (M+H), 642
	600 (M+H), 602
	646 (M+H), 648

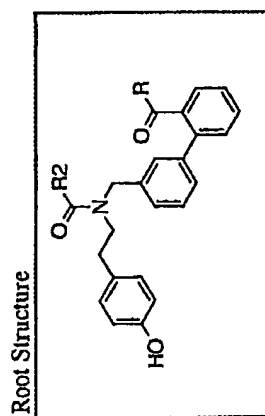
R	MS (APCI+)
	614 (M+H), 616
	628 (M+H), 630
	672 (M+H), 674

Root Structure


















MS (APCI+)

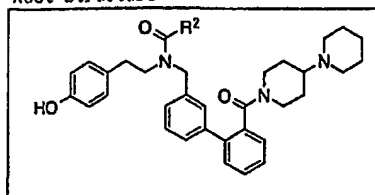
$R^2 \backslash R$			
	666 (M+H)	652 (M+H)	586 (M+H)
	669 (M+H)	655 (M+H)	590 (M+H)
	644 (M+H)	630 (M+H)	564 (M+H)
	646 (M+H)	632 (M+H)	566 (M+H)



MS (APCI+)

R R ²										
	556 (N+H)	542 (N+H)	598 (N+H)	624 (N+H)	624 (N+H)	624 (N+H)	602 (N+H)	692 (N+H)	570 (N+H)	584 (N+H)
	591 (N+H)	577 (N+H)	633 (N+H)	659 (N+H)	659 (N+H)	659 (N+H)	637 (N+H)	727 (N+H)	605 (N+H)	619 (N+H)
	575 (N+H)	561 (N+H)	617 (N+H)	643 (N+H)	643 (N+H)	643 (N+H)	621 (N+H)	711 (N+H)	589 (N+H)	603 (N+H)
	550 (N+H)	536 (N+H)	592 (N+H)	618 (N+H)	618 (N+H)	618 (N+H)	596 (N+H)	686 (N+H)	564 (N+H)	578 (N+H)
	552 (N+H)	538 (N+H)	594 (N+H)	620 (N+H)	620 (N+H)	620 (N+H)	598 (N+H)	688 (N+H)	566 (N+H)	580 (N+H)
	572 (N+H)	558 (N+H)	614 (N+H)	640 (N+H)	640 (N+H)	640 (N+H)	618 (N+H)	708 (N+H)	586 (N+H)	600 (N+H)

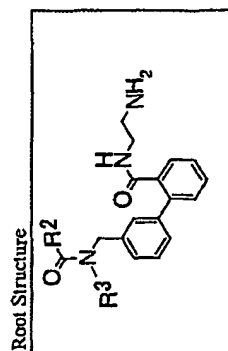
Root Structure



R ²	MS (APCI+)
	655 (M+H)
	641 (M+H)
	659 (M+H)
	618 (M+H)
	649 (M+H)
	629 (M+H)
	634 (M+H)
	650 (M+H)
	622 (M+H)
	678 (M+H)
	692 (M+H)
	694 (M+H)
	694 (M+H), 696
	694 (M+H), 696

R ²	MS (APCI+)
	646 (M+H)
	650 (M+H)
	682 (M+H)
	696 (M+H)
	646 (M+H)
	646 (M+H)
	706 (M+H), 708
	660 (M+H)
	660 (M+H)
	666 (M+H)
	658 (M+H)
	672 (M+H)
	658 (M+H)
	644 (M+H)

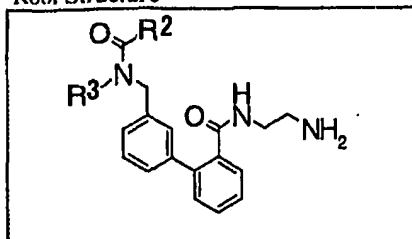
R ²	MS (APCI+)
	630 (M+H)
	596 (M+H)



MS (APCI+)

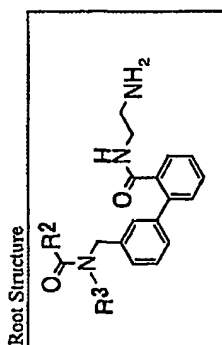
R3 / R2																		
600 (M+H) 602	556 (M+H) 558	570 (M+H) 572	584 (M+H) 586	598 (M+H) 600	584 (M+H) 586	598 (M+H) 600	584 (M+H) 586	598 (M+H) 600	584 (M+H) 586	600 (M+H) 602	574 (M+H) 576	624 (M+H) 626	606 (M+H) 608	574 (M+H) 576	624 (M+H) 626	574 (M+H) 576	606 (M+H) 608	574 (M+H) 576
556 (M+H) 558	506 (M+H)	520 (M+H)	534 (M+H)	548 (M+H)	534 (M+H)	548 (M+H)	534 (M+H)	548 (M+H)	534 (M+H)	550 (M+H) 552	524 (M+H) 526	574 (M+H) 576	556 (M+H) 558	524 (M+H) 526	574 (M+H) 576	524 (M+H) 526	556 (M+H) 558	524 (M+H) 526
556 (M+H) 558	512 (M+H)	526 (M+H)	540 (M+H)	554 (M+H)	540 (M+H)	554 (M+H)	540 (M+H)	554 (M+H)	540 (M+H)	550 (M+H) 552	526 (M+H) 528	576 (M+H) 578	558 (M+H) 560	526 (M+H) 528	576 (M+H) 578	526 (M+H) 528	558 (M+H) 560	526 (M+H) 528
602 (M+H) 604	558 (M+H)	572 (M+H)	586 (M+H)	600 (M+H)	586 (M+H)	600 (M+H)	586 (M+H)	600 (M+H)	586 (M+H)	602 (M+H) 604	576 (M+H) 578	626 (M+H) 628	608 (M+H) 610	576 (M+H) 578	626 (M+H) 628	576 (M+H) 578	608 (M+H) 610	576 (M+H) 578
575 (M+H) 577	531 (M+H)	545 (M+H)	559 (M+H)	573 (M+H)	559 (M+H)	573 (M+H)	559 (M+H)	573 (M+H)	559 (M+H)	575 (M+H) 577	549 (M+H) 551	599 (M+H) 601	581 (M+H) 583	549 (M+H) 551	599 (M+H) 601	549 (M+H) 551	581 (M+H) 583	549 (M+H) 551
579 (M+H) 581	535 (M+H)	549 (M+H)	563 (M+H)	577 (M+H)	563 (M+H)	577 (M+H)	563 (M+H)	577 (M+H)	563 (M+H)	579 (M+H) 581	553 (M+H) 555	603 (M+H) 605	585 (M+H) 587	553 (M+H) 555	603 (M+H) 605	553 (M+H) 555	585 (M+H) 587	553 (M+H) 555
565 (M+H) 567	521 (M+H)	535 (M+H)	549 (M+H)	563 (M+H)	549 (M+H)	563 (M+H)	549 (M+H)	563 (M+H)	549 (M+H)	565 (M+H) 567	539 (M+H) 541	589 (M+H) 591	570 (M+H) 572	539 (M+H) 541	589 (M+H) 591	539 (M+H) 541	570 (M+H) 572	539 (M+H) 541

Root Structure



MS (APCI+)

R2 \ R3						
	638 (M+H) 640	576 (M+H) 578	613 (M+H) 615	660 (M+H) 662	628 (M+H) 630	572 (M+H) 574
	588 (M+H)	526 (M+H)	563 (M+H)	610 (M+H)	578 (M+H)	522 (M+H)
	594 (M+H)	532 (M+H)	569 (M+H)	616 (M+H)	584 (M+H)	528 (M+H)
	590 (M+H)	528 (M+H)	565 (M+H)	612 (M+H)	580 (M+H)	524 (M+H)
	640 (M+H)	578 (M+H)	615 (M+H)	662 (M+H)	630 (M+H)	574 (M+H)
	617 (M+H)	555 (M+H)	592 (M+H)	639 (M+H)	607 (M+H)	561 (M+H)
	603 (M+H)	541 (M+H)	578 (M+H)	625 (M+H)	593 (M+H)	537 (M+H)

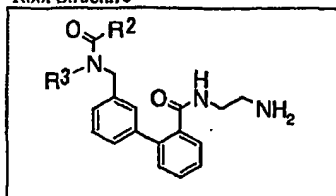


MS (APCI+)

R2	R3													
		572 (M+H)	528 (M+H)	542 (M+H)	556 (M+H)	570 (M+H)	546 (M+H)	596 (M+H)		548 (M+H)	540 (M+H)	585 (M+H)	632 (M+H)	600 (M+H)
		552 (M+H)	508 (M+H)	522 (M+H)	536 (M+H)	550 (M+H)	526 (M+H)	576 (M+H)		528 (M+H)	540 (M+H)	565 (M+H)	612 (M+H)	580 (M+H)
		566 (M+H)	522 (M+H)	536 (M+H)	550 (M+H)	564 (M+H)	540 (M+H)	590 (M+H)		542 (M+H)	540 (M+H)	579 (M+H)	626 (M+H)	(M+H)
		502 (M+H)	458 (M+H)	472 (M+H)	486 (M+H)	500 (M+H)	476 (M+H)	526 (M+H)		478 (M+H)	540 (M+H)	515 (M+H)	562 (M+H)	(M+H)
		552 (M+H)	508 (M+H)	522 (M+H)	536 (M+H)	550 (M+H)	526 (M+H)	576 (M+H)		528 (M+H)	540 (M+H)	565 (M+H)	612 (M+H)	580 (M+H)
		588 (M+H)	544 (M+H)	558 (M+H)	572 (M+H)	586 (M+H)	562 (M+H)	612 (M+H)		564 (M+H)	540 (M+H)	601 (M+H)	(M+H)	616 (M+H)
		564 (M+H)	520 (M+H)	534 (M+H)	548 (M+H)	562 (M+H)	538 (M+H)	588 (M+H)		540 (M+H)	540 (M+H)	577 (M+H)	(M+H)	592 (M+H)
		591 (M+H)	547 (M+H)	561 (M+H)	575 (M+H)	589 (M+H)	565 (M+H)	615 (M+H)		567 (M+H)	540 (M+H)	604 (M+H)	651 (M+H)	619 (M+H)

222

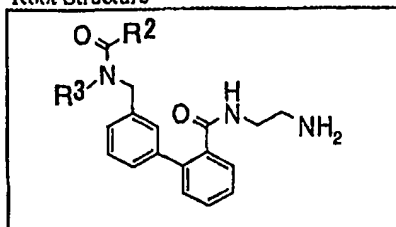
Root Structure



MS (APCI+)

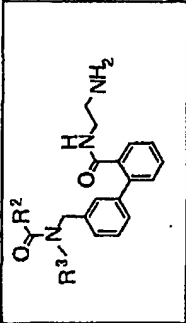


























R2 \ R3								
	605 (M+H) 607	550 (M+H) 552	625 (M+H) 627	639 (M+H) 641	618 (M+H) 620	634 (M+H) 636	644 (M+H) 646	674 (M+H) 676
	555 (M+H)	500 (M+H)	575 (M+H)	589 (M+H)	568 (M+H)	584 (M+H)	594 (M+H)	624 (M+H)
	561 (M+H)	506 (M+H)	581 (M+H)	595 (M+H)	574 (M+H)	590 (M+H)	600 (M+H)	630 (M+H)
	557 (M+H)	502 (M+H)	577 (M+H)	591 (M+H)	570 (M+H)	586 (M+H)	596 (M+H)	626 (M+H)
	584 (M+H)	529 (M+H)	604 (M+H)	618 (M+H)	597 (M+H)	612 (M+H)	623 (M+H)	653 (M+H)
	570 (M+H)	515 (M+H)	590 (M+H)	604 (M+H)	583 (M+H)	599 (M+H)	609 (M+H)	639 (M+H)
	577 (M+H)	522 (M+H)	597 (M+H)	611 (M+H)	590 (M+H)	606 (M+H)	616 (M+H)	646 (M+H)
	557 (M+H)	502 (M+H)	577 (M+H)	591 (M+H)	570 (M+H)	586 (M+H)	596 (M+H)	626 (M+H)

Root Structure

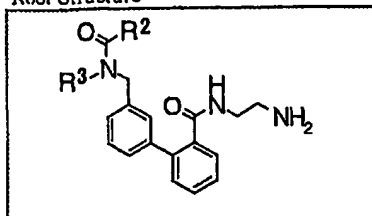


MS (APCI+)

R ² \ R ³		
	598 (M+H)	584 (M+H)
	574 (M+H)	560 (M+H)
	644 (M+H)	630 (M+H)
	604 (M+H)	590 (M+H)
	598 (M+H)	584 (M+H)

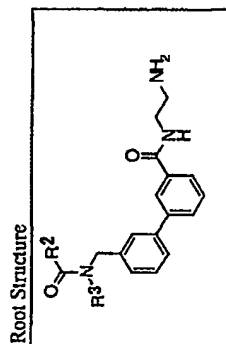
Root Structure		MS (APCI+)									
		R ²	R ³								
		591 (M+H) 593		565 (M+H) 567		591 (M+H) 593		566 (M+H) 568		635 (M+H) 637	649 (M+H) 651
		541 (M+H)	515 (M+H)	515 (M+H)		541 (M+H)	516 (M+H)	585 (M+H)		608 (M+H)	599 (M+H)
		543 (M+H)	517 (M+H)	517 (M+H)		543 (M+H)	518 (M+H)	587 (M+H)		610 (M+H)	601 (M+H)
		543 (M+H)	517 (M+H)	517 (M+H)		543 (M+H)	518 (M+H)	587 (M+H)		610 (M+H)	601 (M+H)
		570 (M+H)	544 (M+H)	544 (M+H)		570 (M+H)	545 (M+H)	614 (M+H)		637 (M+H)	628 (M+H)
		556 (M+H)	530 (M+H)	530 (M+H)		556 (M+H)	531 (M+H)	600 (M+H)		623 (M+H)	614 (M+H)
		563 (M+H)	537 (M+H)	537 (M+H)		563 (M+H)	538 (M+H)	607 (M+H)		630 (M+H)	621 (M+H)
		582 (M+H)	556 (M+H)	556 (M+H)		582 (M+H)	557 (M+H)	626 (M+H)		649 (M+H)	640 (M+H)

Root Structure






























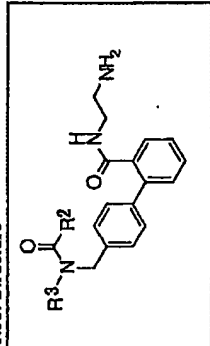
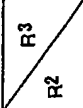
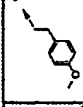
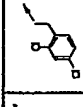
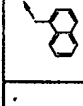
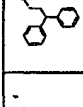
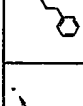
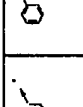
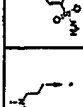
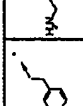

MS (APCI+)

R ² \ R ³						
	489 (M+H)	495 (M+H)	527 (M+H)	549 (M+H)	487 (M+H)	502 (M+H)
	515 (M+H)	521 (M+H)	553 (M+H)	575 (M+H)	513 (M+H)	528 (M+H)
	543 (M+H)	549 (M+H)	581 (M+H)	603 (M+H)	541 (M+H)	556 (M+H)
	579 (M+H)	585 (M+H)	617 (M+H)	639 (M+H)	577 (M+H)	592 (M+H)
	579 (M+H)	585 (M+H)	617 (M+H)	639 (M+H)	577 (M+H)	592 (M+H)
	545 (M+H)	551 (M+H)	583 (M+H)	605 (M+H)	543 (M+H)	558 (M+H)
	585 (M+H)	591 (M+H)	623 (M+H)	645 (M+H)	583 (M+H)	598 (M+H)
	587 (M+H)	593 (M+H)	625 (M+H)	647 (M+H)	585 (M+H)	600 (M+H)
	581 (M+H)	587 (M+H)	619 (M+H)	641 (M+H)	579 (M+H)	594 (M+H)
	518 (M+H)	524 (M+H)	556 (M+H)	578 (M+H)	516 (M+H)	531 (M+H)
	532 (M+H)	538 (M+H)	570 (M+H)	592 (M+H)	530 (M+H)	545 (M+H)
	567 (M+H)	573 (M+H)	605 (M+H)	627 (M+H)	565 (M+H)	580 (M+H)



MS (APCI+)

R3 / R2		
	600 (N+H) 602	600 (N+H) 602
	550 (N+H)	550 (N+H)
	638 (N+H) 640	638 (N+H) 640
	588 (N+H)	588 (N+H)
	579 (N+H)	579 (N+H)
	565 (N+H)	565 (N+H)
	579 (N+H)	579 (N+H)
	534 (N+H)	534 (N+H)
	552 (N+H)	552 (N+H)
	508 (N+H)	508 (N+H)
	606 (N+H) 608	606 (N+H) 608
	660 (N+H) 662	660 (N+H) 662
	598 (N+H) 600	598 (N+H) 600
	613 (N+H) 615	613 (N+H) 615
	649 (N+H) 651	649 (N+H) 651
	591 (N+H) 593	591 (N+H) 593
	541 (N+H)	541 (N+H)
	628 (N+H)	628 (N+H)
	570 (N+H)	570 (N+H)
	614 (N+H)	614 (N+H)
	628 (N+H)	628 (N+H)
	525 (N+H)	525 (N+H)
	601 (N+H)	601 (N+H)
	647 (N+H)	647 (N+H)
	589 (N+H)	589 (N+H)

Root Structure 											
		600 (N+H)	638 (N+H)	606 (N+H)	660 (N+H)	598 (N+H)	613 (N+H)	649 (N+H)	591 (N+H)		
		602	640	608	662	600	615	651	593		
		550 (N+H)	588 (N+H)	556 (N+H)	610 (N+H)	548 (N+H)	563 (N+H)	699 (N+H)	541 (N+H)		
		579 (N+H)	617 (N+H)	585 (N+H)	639 (N+H)	577 (N+H)	592 (N+H)	628 (N+H)	570 (N+H)		
		565 (N+H)	603 (N+H)	571 (N+H)	625 (N+H)	563 (N+H)	578 (N+H)	614 (N+H)	556 (N+H)		
		579 (N+H)	617 (N+H)	585 (N+H)	639 (N+H)	577 (N+H)	592 (N+H)	628 (N+H)	570 (N+H)		
		534 (N+H)	572 (N+H)	540 (N+H)	594 (N+H)	532 (N+H)	547 (N+H)	583 (N+H)	525 (N+H)		
		552 (N+H)	590 (N+H)	558 (N+H)	612 (N+H)	550 (N+H)	565 (N+H)	601 (N+H)	543 (N+H)		
		598 (N+H)	636 (N+H)	604 (N+H)	658 (N+H)	596 (N+H)	611 (N+H)	647 (N+H)	589 (N+H)		

以下に本発明化合物の薬理作用を具体的に示すが、これらに限定されるものではない。なお、大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning, T. Maniatis ら)、1989年度版に記載の方法に従った。

5 参考例 4 ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 5 (SSTR5) DNA のクローニング

公知のヒト・SSTR5 cDNAの塩基配列 [Biochem. Biophys. Res. Commun., 195 巻, 844-852頁、1993年] に基づき、DNAオリゴマー、S5-1及びS5-2を合成した。

S5-1の配列は、5'-GGTCGACCACCATGGAGCCCCCTGTTC
CC-3'（配列番号：5）であり、S5-2の配列は、5'-CCGTCGACAC
TCTCACAGCTTGCTGG-3'（配列番号：6）である。鋳型として
は、ヒト染色体DNA（クロンテック社、カタログ番号CL6550-1）を用いた。鋳型
5 DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ
（ストラタジーン(株)）2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応
液組成は、Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、
94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返
した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ（約
10 1.1 kb）のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから
常法に従って回収し、Hinc IIサイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセ
ルであるエシェリヒア コリ（*Escherichia coli*）JM109に形質転換した。該DNA
断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基
配列解析装置ALF DNAシーケンサー（ファルマシア社製造）で挿入DNA断片の塩基
15 配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の文献に
記載された配列と完全に一致した。

参考例5 ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5（SSTR5）DNAの 発現プラスミドの構築

20 CHO（チャイニーズハムスター卵巣）細胞での発現ベクターとしては、pAKK0-
111を用いた。pAKK0-111は次のように構築した。特開平5-076385号公報
に記載のpTB1417からHind III及びCla I処理によってSR α プロモーター及び
polyA付加シグナルを含む1.4kbのDNA断片を得た。また、pTB348（Biochem.
Biophys. Res. Commun., 128巻, 256-264頁, 1985年）からCla I及びSal I処理
25 によりジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）遺伝子を含む4.5 kbのDNA断片を得た。こ
れらのDNA断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガー
ゼにより連結し、pAKK0-111プラスミドを構築した。参考例4で得られたヒト・
SSTR5 DNA断片を有するプラスミド5 μ gを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガ
ロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR5をコードする1.1kbのDNA断片を回収し

た。そして、前記の発現ベクターpAKK0-111 (5.5kb) 1 µgをSal Iで消化し、ヒト・SSTR5 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作製した。該発現ベクター断片と1.1 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR5 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA-1-11-SSTR5を得た。

参考例6 ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1 x 10⁶細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に参考例5で得られたヒト・SSTR5 cDNA発現プラスミドpA-1-11-SSTR5、10 µgをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞（すなわち、DHFR⁺細胞）を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を以下のように測定した。ヒト・SSTR5 cDNA発現細胞株を測定用緩衝液 [1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウム、0.1% BSA、0.2 mg/ml バシトラシン、10 µg/ml ロイペプチン、1 µg/ml ペプスタチン、200 units/ml アプロチニンを含む 50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.5)] で希釈し、細胞数を200 µl当たり2 x 10⁴個に調製した。200 µlをチューブに分注し、5 nM [¹²⁵I] -ソマトスタチン (2000 Ci/mmol, アマシャム (Amersham)) 2 µlを添加し、25℃、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量 (NSB) を測定するために、ソマトスタチン-14 (10⁻⁴ M) 2 µlを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液 [1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウムを含む50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.5)] 1.5 mlを添加し、GF/Fガラス繊維ろ紙 (Whatman社) でろ過、さらに同緩衝液で洗浄した。ろ紙の [¹²⁵I] をγカウンタで測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR5-32-4を選択した。

実験例5 ヒトソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) を含有するCHO細胞膜画分の調製

ヒトソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5発現CHO細胞株、SSTR5-32-4 (10⁹ 個) を5 mM EDTAを添加したリン酸緩衝生理食塩水 (PBS-EDTA) に浮遊させ遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファー (10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5) を10 ml加え、ポリロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400 x gで15分遠心して得られた上清をさらに、100,000 x gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー [1 mM EDTA、0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)、0.25 mM PMSF、1 µg/ml ペプスタチン、20 µg/ml ロイペプチン、10 µg/ml フォスフォラミドンを含む25 mMトリス塩酸緩衝液 (pH 7.5)] に懸濁し、100,000 x gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注して、-80°Cで保存し、使用の都度解凍して用いた。

15 実験例6 $[^{125}\text{I}]$ -ソマトスタチン結合阻害率の測定

実験例5で調製したSSTR5発現CHO細胞膜画分をアッセイバッファーで希釈して、3 µg/mlとし、チューブに173 µlずつ分注した。DMSOに溶解した化合物2 µl と、200 pMの $[^{125}\text{I}]$ -ソマトスタチン (アマシャム社製) 25 µl とを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO 2 µl と、200 pMの $[^{125}\text{I}]$ -ソマトスタチン 25 µl とを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合を測定するために、DMSOに溶解した100 µMのソマトスタチン2 µl と、200 pMの $[^{125}\text{I}]$ -ソマトスタチン 25 µl とを添加した反応液も同時に調製した。25°Cで60分反応させた後、ポリエチレンイミン処理したワットマングラスフィルター (GF/B) を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、γカウンターを用いてガラスフィルター上に残った $[^{125}\text{I}]$ -ソマトスタチンの放射活性を測定した。

結合阻害率(%) = (化合物を添加したときの放射活性 - DMSO溶液を添加したときの放射活性) / (ソマトスタチンを添加したときの放射活性 - DMSO溶液を添加したときの放射活性) x100

として、各被検物質の結合阻害率 (%) を求めた。また、被検物質の濃度変化さ

せて50%結合を阻害する被検物質の濃度 (IC_{50} 値) をHillプロットより算出した。
結果を以下に示す。

	試験化合物	IC_{50}
5	実施例 3 2 5	6 nM
	実施例 3 2 8	3 nM

産業上の利用可能性

本発明のGPR14拮抗作用を有する化合物〔式(I)で表される化合物またはその塩〕は、強いGPR14拮抗作用を有するので、種々の血管作用剤（好ましくは、血管収縮抑制剤）ならびに種々の疾患（好ましくは、虚血性心筋梗塞、鬱血性心不全などの治療のために有利に使用できる。

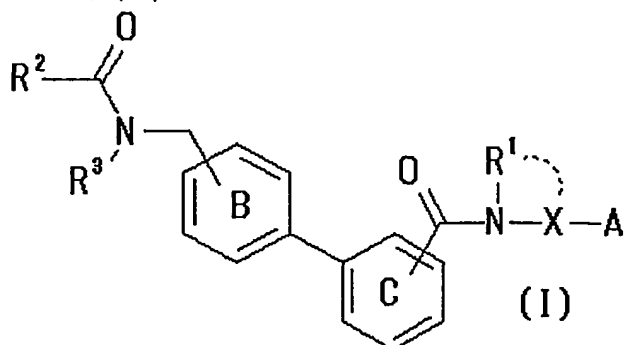
また、本発明の式(I)で表される化合物またはその塩は、優れたソマトスタチン受容体結合作用を有する。したがって、化合物(I)は、哺乳動物の細胞内情報伝達系の異常（例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など）、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および（または）分泌の異常を伴う疾患などに有用である。

配列番号フリーテキスト

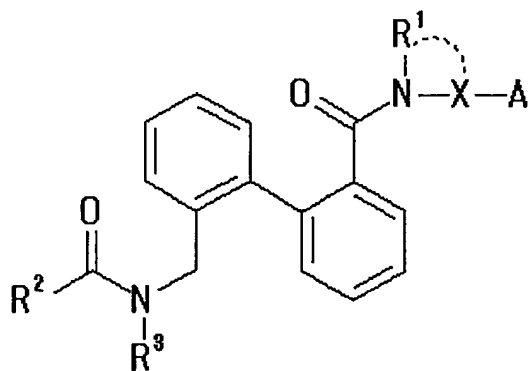
- 20 配列番号：1
Synthetic DNA for screening cDNA coding human GPR14 protein
- 配列番号：2
Synthetic DNA for screening cDNA coding human GPR14 protein。
- 配列番号：5
- 25 Synthetic DNA oligomer S5-1 based on human SSTR cDNA
- 配列番号：6
Synthetic DNA oligomer S5-2 based on human SSTR cDNA

請求の範囲

1. 式 (I)

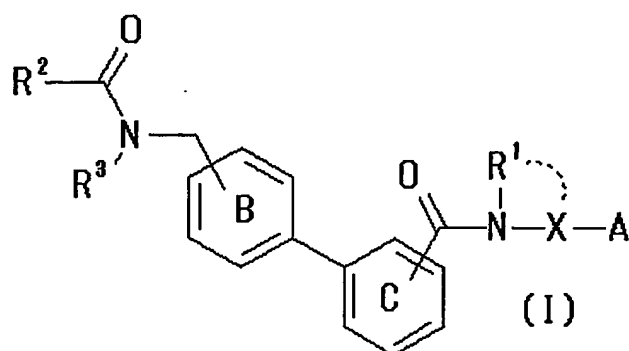


〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物（但し、式



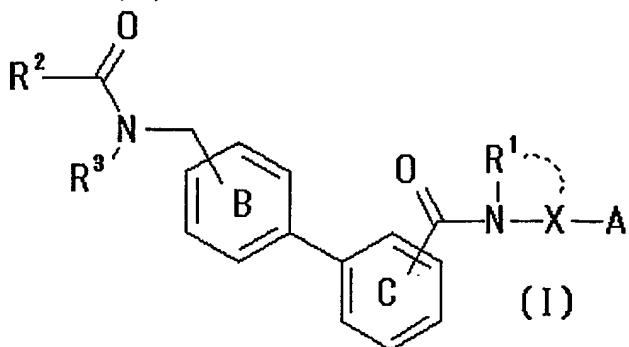
〔式中、記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物および4'-〔〔(メトキシアセチル)メチルアミノ〕メチル〕-N-〔4-メトキシ-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル〕-2'-メチル-〔1,1'-ビフェニル〕-4-カルボキサミドを除く〕またはその塩。

2. 式 (I)



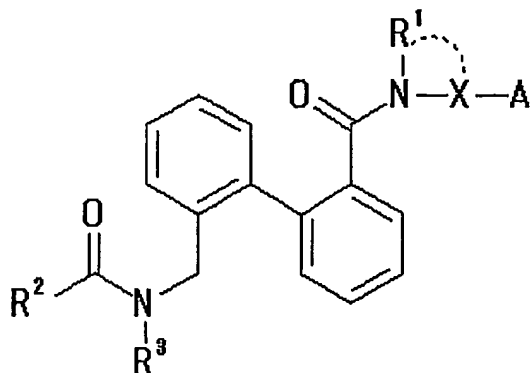
〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～8のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 および R^3 はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物（但し、4'-〔〔(メトキシアセチル)メチルアミノ〕メチル〕-N-[4-メトキシ-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを除く) またはその塩。

3. 式 (I)



〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～8のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 および R^3 はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよ

いベンゼン環を示す。(但し、式



〔式中、記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物を除く〕で表される請求項2記載の化合物。

4. R^1 が (1) 水素原子、(2) (1')ハロゲン原子、(2')ニトロ、(3')シアノ、
 5 (4')オキソ、(5')水酸基、(6')チオール、(7') C_{1-4} アルキルチオ、(8')アミノ基、(9')モノ C_{1-4} アルキルアミノ、(10')ジ C_{1-4} アルキルアミノ、(11')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニルから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12')フェニル- C_{1-4} アルキル、(13')
 10 C_{3-7} シクロアルキル、(14')カルボキシル、(15') C_{1-4} アルコキシ-カルボニル、(16') C_{7-10} アラルキルオキシ-カルボニル、(17')カルバモイル、(18')モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、(19')ジ C_{1-4} アルキルカルバモイル、(20')ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(21')ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(22') C_{1-4} アルキレンジオキシ、(23')ホルミル、
 15 (24') C_{2-4} アルカノイル、(25') C_{1-4} アルキルスルホニル、(26') C_{1-4} アルキルスルフィニル、(27')スルファモイル、(28')モノ C_{1-4} アルキルスルファモイル、(29')ジ C_{1-4} アルキルスルファモイル、(30') C_{6-14} アリール〔この C_{6-14} アリールは、(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')水酸基、(5'')チオール、(6'') C_{1-4} アルキルチオ、(7'')アミノ、(8'')モノ C_{1-4} アルキルアミノ、(9'')ジ C_{1-4} アルキルアミノ、(10'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミ

ダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(11'')フェニル-C₁₋₄アルキル、(12'')C₃₋₇シクロアルキル、(13'')カルボキシル基、(14'')C₁₋₄アルコキシカルボニル、(15'')C₇₋₁₀アラルキルオキシカルボニル、(16'')カルバモイル、(17'')モノC₁₋₄アルキルカルバモイル、(18'')ジC₁₋₄アルキルカルバモイル、(19'')ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(20'')ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(21'')C₁₋₄アルキレンジオキシ、(22'')ホルミル、(23'')C₂₋₄アルカノイル、(24'')C₁₋₄アルキルスルホニル、(25'')C₁₋₄アルキルスルフィニル、(26'')スルファモイル、(27'')モノC₁₋₄アルキルスルファモイル、(28'')ジC₁₋₄アルキルスルファモイル、(29'')5～6員の芳香族単環式複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい] または(31')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基〔これらの複素環基は(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')オキソ、(5'')水酸基、(6'')チオール、(7'')C₁₋₄アルキルチオ、(8'')アミノ、(9'')モノC₁₋₄アルキルアミノ、(10'')ジC₁₋₄アルキルアミノ、(11'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12'')フェニル-C₁₋₄アルキル、(14'')C₃₋₇シクロアルキル、(15'')カルボキシル、(16'')C₁₋₄アルコキシカルボニル、(17'')C₇₋₁₀アラルキルオキシカルボニル、(18'')カルバモイル、(19'')モノC₁₋₄アルキルカルバモイル、(20'')ジC₁₋₄アルキルカルバモイル、(21'')ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(22'')ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(23'')C₁₋₄アルキレンジオキシ、(24'')ホルミル、(25'')C₂₋₄アルカノイル、(26'')C₁₋₄アルキルスルホニル、(27'')C₁₋₄アルキルスルフィニルから選ばれる置換基を1～3個有していてもよい〕 (以下、置換基A群と略記する) から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₁₋₁₀アルキル、(3)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₃₋₈シクロアル

- キル、(4) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₂₋₁₀ アルケニル、(5) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₃₋₈ シクロアルケニル、(6) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₂₋₁₀ アルキニル、(7) 前記置換基A群
- 5 から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₄ アリール、(8) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル、(9) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジC₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル、(10) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリC₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル、(11) 式 -X'''-G-(CH₂)_n-J [式中、X'''はC₁₋₄ アルキレンまたはC₂₋₄ アルケニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Jは(a) C₆₋₁₄ アリール [このC₆₋₁₄ アリールは(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')水酸基、(5'')チオール、(6'') C₁₋₄ アルキルチオ、(7'')アミノ、(8'')モノC₁₋₄ アルキルアミノ、(9'')ジC₁₋₄ アルキルアミノ、(10'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、
- 15 2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニルから選ばれる5～6員の環状アミノ、(11'')フェニル-C₁₋₄ アルキル、(12'') C₃₋₇ シクロアルキル、(13'')カルボキシル、(14'') C₁₋₄ アルコキシ-カルボニル、(15'') C₇₋₁₀ アラルキルオキシ-カルボニル、(16'')カルバモイル、(17'')モノC₁₋₄ アルキルカルバモイル、(18'')ジC₁₋₄ アルキルカルバモイル、(19'')ハロゲン原子またはC₁₋₄ アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル、(20'')ハロゲン原子またはC₁₋₄ アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄ アルコキシ、(21'') C₁₋₄ アルキレンジオキシ、(22'')ホルミル、(23'') C₂₋₄ アルカノイル、(24'') C₁₋₄ アルキルスルホニル、(25'') C₁₋₄ アルキルスルフィニル、(26'')スルファモイル、(27'')モノC₁₋₄ アルキルスルファモイル、(28'')ジC₁₋₄ アルキルスルファモイル、(29'') C₆₋₁₄ アリール [このC₆₋₁₄ アリールは、(1''')ハロゲン、(2''')ニトロ、(3''')シアノ、(4''')水酸基、(5''')チオール、(6''') C₁₋₄ アルキルチオ、(7''')アミノ、(8''')モノC₁₋₄ アルキルアミ
- 20
 25

- ノ、(9^{'''})ジC₁₋₄ アルキルアミノ、(10^{'''})テトラヒドロピロール、ピペラジン、
 ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる
 5 5～6員の環状アミノ、(11^{'''})フェニル-C₁₋₄ アルキル、(12^{'''})C₃₋₇
 シクロアルキル、(13^{'''})カルボキシル基、(14^{'''})C₁₋₄ アルコキシ-カルボニ
 5 ル、(15^{'''})C₇₋₁₀ アラルキルオキシ-カルボニル、(16^{'''})カルバモイル、
 (17^{'''})モノC₁₋₄ アルキルカルバモイル、(18^{'''})ジC₁₋₄ アルキルカルバモ
 イル、(19^{'''})ハロゲン原子またはC₁₋₄ アルコキシで置換されていてもよいC
 1-4 アルキル、(20^{'''})ハロゲン原子またはC₁₋₄ アルコキシで置換されてい
 てもよいC₁₋₄ アルコキシ、(21^{'''})C₁₋₄ アルキレンジオキシ、(22^{'''})ホル
 10 ミル、(23^{'''})C₂₋₄ アルカノイル、(24^{'''})C₁₋₄ アルキルスルホニル、(25^{'''})
 C₁₋₄ アルキルスルフィニル、(26^{'''})スルファモイル、(27^{'''})モノC₁₋₄ ア
 ルキルスルファモイル、(28^{'''})ジC₁₋₄ アルキルスルファモイル、(29^{'''})5～
 6員の芳香族単環式複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい] また
 は(30^{'''})酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3
 15 種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の
 非芳香族複素環基〔これらの複素環基は(1^{'''})ハロゲン、(2^{'''})ニトロ、(3^{'''})シア
 ノ、(4^{'''})オキシ、(5^{'''})水酸基、(6^{'''})チオール、(7^{'''})C₁₋₄ アルキルチオ、
 (8^{'''})アミノ、(9^{'''})モノC₁₋₄ アルキルアミノ、(10^{'''})ジC₁₋₄ アルキルアミ
 ノ、(11^{'''})テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオ
 20 モルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、
 (12^{'''})フェニル-C₁₋₄ アルキル、(13^{'''})C₃₋₇ シクロアルキル、(14^{'''})カル
 ボキシル、(15^{'''})C₁₋₄ アルコキシ-カルボニル、(16^{'''})C₇₋₁₀ アラルキ
 ルオキシ-カルボニル、(17^{'''})カルバモイル、(18^{'''})モノC₁₋₄ アルキルカル
 バモイル、(19^{'''})ジC₁₋₄ アルキルカルバモイル、(20^{'''})ハロゲン原子または
 25 C₁₋₄ アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル、(21^{'''})ハロゲン
 原子またはC₁₋₄ アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄ アルコキシ、
 (22^{'''})C₁₋₄ アルキレンジオキシ、(23^{'''})ホルミル、(24^{'''})C₂₋₄ アルカノイ
 ル、(25^{'''})C₁₋₄ アルキルスルホニル、(26^{'''})C₁₋₄ アルキルスルフィニル
 から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい] (以下、置換基B群と略記

- する) から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい] または (b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5～8 員の芳香族複素環基 [この芳香族複素環基は、前記置換基 B 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい] を示す] で表される基または (1
- 5 2) 式 $-X'''-L-(CH_2)_n-M$ [式中、 X''' は結合手、前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい $C_1 - 4$ アルキレン基を示し、L は (a) 結合手、(b) 前記置換基 B 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい $C_6 - 10$ アリール、(c) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5～8 員の芳香族複素環基 [この芳香族複素環基は、前記置換基 B 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい]、(d) -O-、
- 10 (e) -S-、(f) -CO-NH- または (g) -NH-CO- を示し、n は 0～3 の整数を示し、M はアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基であり、
- X が
- 15 (1) $-(CH_2)_{f1}-$ ($f1$ は 1～12 の整数を示す。)、
- (2) $-(CH_2)_{g1}-X^1-(CH_2)_{g2}-$ ($g1$ および $g2$ は同一または異なって 0～11 の整数を示す。但し、 $g1$ と $g2$ との和は 0～11 である。 X^1 は NH, O, S, SO または SO_2 を示す) または
- (3) $-(CH_2)_{h1}-X^1-(CH_2)_{h2}-X^2-(CH_2)_{h3}-$ ($h1$, $h2$ および $h3$ は同一または異
- 20 なって 0～10 の整数を示す。但し、 $h1$, $h2$ および $h3$ の和は 0～10 である。 X^1 および X^2 はそれぞれ NH, O, S, SO または SO_2 を示す。但し、 $h2$ が 0 のとき、 X^1 および X^2 の少なくとも一つは好ましくは NH を示す。) の飽和の 2 価の基および一部の結合が不飽和結合に変換された 2 価の基であり、
- A が (1) (a) (1'') ハロゲン、(2'') ニトロ、(3'') シアノ、(4'') オキシ、(5'') 水酸基、
- 25 (6'') チオール、(7'') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(8'') アミノ、(9'') モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10'') ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(11'') テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる 5～6 員の環状アミノ、(12'') フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(13'') $C_3 - 7$ シクロアルキル、(14'') カルボキシル、(15'') $C_1 - 4$ アルコキシ-カル

ボニル、(16'') $C_7 - 10$ アラルキルオキシカルボニル、(17'') カルバモイル、
 (18'') モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(19'') ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイ
 ル、(20'') ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されているもよい C_1
 - 4 アルキル、(21'') ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されている
 5 もよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(22'') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(23'') ホルミル、
 (24'') $C_2 - 4$ アルカノイル、(25'') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(26'') $C_1 -$
 4 アルキルスルフィニルから選ばれる置換基（以下、置換基C群と略記する）を
 1～3個有しているもよい $C_1 - 10$ アルキル、(b) 前記置換基C群から選ばれ
 る置換基を1～3個有しているもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル、(c) 前記置換基
 10 C群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよい $C_2 - 10$ アルケニル、
 (d) 前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよい $C_3 - 8$ シ
 クロアルケニル、(e) 前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有している
 もよい $C_2 - 10$ アルキニル、(f) 前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3
 個有しているもよい $C_6 - 14$ アリール、(g) 前記置換基C群から選ばれる置換
 15 基を1～3個有しているもよい $C_6 - 14$ アリール- $C_1 - 6$ アルキル、(h) 前
 記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよいジ $C_6 - 14$ アリ
 ール- $C_1 - 6$ アルキル、(i) 前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有
 しているもよいトリ $C_6 - 14$ アリール- $C_1 - 6$ アルキル、(j) 前記置換基C
 群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよい酸素原子、硫黄原子および窒
 20 素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳
 香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基、(k) ホルミル、 C
 $1 - 10$ アルキルカルボニル、 $C_3 - 8$ シクロアルキルカルボニル、 $C_2 - 10$
 アルケニルカルボニル、 $C_3 - 8$ シクロアルケニルカルボニル、 $C_2 - 10$ アル
 キニルカルボニル、 $C_6 - 14$ アリールカルボニル、 $C_6 - 14$ アリール- C_1
 25 - 6 アルキルカルボニル、ジ $C_6 - 14$ アリール- $C_1 - 6$ アルキルカルボニル、
 トリ $C_6 - 14$ アリール- $C_1 - 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - 10$ アルキルス
 ルホニル、 $C_3 - 8$ シクロアルキルスルホニル、 $C_2 - 10$ アルケニルスルホニ
 ル、 $C_3 - 8$ シクロアルケニルスルホニル、 $C_2 - 10$ アルキニルスルホニル、
 $C_6 - 14$ アリールスルホニル、 $C_6 - 14$ アリール- $C_1 - 6$ アルキルスルホ

- ニル、ジC₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキルスルホニルまたはトリC₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキルスルホニルから選ばれるアシル（このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）または(1)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基がカルボニルまたはスルホニルに結合してなるアシル（このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）から選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノまたは(2) (a)ハロゲン、(b)ニトロ、(c)シアノ、(d)水酸基、(e)チオール、(f)アミノ、(g)カルボキシル、(h)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄ アルキル、(i)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄ アルコキシ、(j)ホルミル、(k)C₂₋₄ アルカノイル、(l)C₁₋₄ アルキルスルホニルから選ばれる置換基を、1～3個有していてもよい環状アミノまたは(3)窒素原子を1個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を1ないし4個含んでいてもよい5～8員の芳香族単環式複素環または飽和もしくは不飽和の非芳香族単環式複素環およびこれらの単環から選ばれる同一または異なった2～3個の環が縮合した環から水素原子1個を除いて形成される基（この複素環基は前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）であり、
- R² が(1)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₁₋₁₀ アルキル、(2)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₃₋₈ シクロアルキル、(3)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₂₋₁₀ アルケニル、(4)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₃₋₈ シクロアルケニル、(5)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₂₋₁₀ アルキニル、(6)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₄ アリール、(7)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル、(8)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジC₆₋₁₄ アリール-C₁₋₆ アルキル、(9)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい

いトリ C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(10) 式 $-X'''-G-(CH_2)_n-J$
 [式中、 X''' は C_{1-4} アルキレンまたは C_{2-4} アルケニレンを示し、Gは結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-NH-$ または $-NH-CO-$ を示し、nは0～3の整数を示し、Jは
 5 (a) C_{6-14} アリール (この C_{6-14} アリールは、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基 (この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) を示す]、(11) 式 $-X''''-L-(CH_2)_n-M$

[式中、 X'''' は結合手、前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有して
 10 いてもよい C_{1-4} アルキレンを示し、Lは(a)結合手、(b) C_{6-10} アリール (この C_{6-10} アリールは、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基 (この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい)、(d)- $O-$ 、(e)- $S-$ 、(f)- $CO-NH-$ または(g)- $NH-CO-$ を示し、nは0～3の整数
 15 を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基または(12) (a)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{1-10} アルキル、(b)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル、(c)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-10} アルケ
 20 ニル、(d)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル、(e)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-10} アルキニル、(f)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール、(g)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、
 25 (h)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(i)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリ C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル(j)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい酸素原子、硫黄原子およ

- び窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基、(k)ホルミル、 C_{1-10} アルキルカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキルカルボニル、 C_{2-10} アルケニルカルボニル、 C_{3-8} シクロアルケニルカルボニル、 C_{2-10} アルキニルカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{6-14} アリールー C_{1-6} アルキルカルボニル、ジ C_{6-14} アリールー C_{1-6} アルキルカルボニル、トリ C_{6-14} アリールー C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-10} アルキルスルホニル、 C_{3-8} シクロアルキルスルホニル、 C_{2-10} アルケニルスルホニル、 C_{3-8} シクロアルケニルスルホニル、 C_{2-10} アルキニルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{6-14} アリールー C_{1-6} アルキルスルホニル、ジ C_{6-14} アリールー C_{1-6} アルキルスルホニルまたはトリ C_{6-14} アリールー C_{1-6} アルキルスルホニルから選ばれるアシル（このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）または(1)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基がカルボニル基またはスルホニル基に結合してなるアシル（このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）から選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノ基であり、
- R^3 が (1) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{1-10} アルキル、(2) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル、(3) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-10} アルケニル、(4) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル、(5) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-10} アルキニル、(6) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール、(7) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリールー C_{1-6} アルキル、(8) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジ C_{6-14} アリールー C_{1-6} アルキル、(9) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい

- いトリ C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(10) 式 $-X'''-G-(CH_2)_n-J$
 [式中、 X''' は C_{1-4} アルキレンまたは C_{2-4} アルケニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Jは
 5 (a) C_{6-14} アリール基 (この C_{6-14} アリール基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基 (この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) を示す] で表される基または(11) 式 $-X'''-L-(CH_2)_n-M$
 10 [式中、 X''' は結合手、前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{1-4} アルキレンを示し、Lは(a)結合手、(b) C_{6-10} アリール (この C_{6-10} アリールは、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基 (この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい)、
 15 (d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基である請求項1記載の化合物。
5. R^1 が (1) 水素原子、(2) (1')ハロゲン原子、(2')ニトロ、(3')シアノ、
 20 (4')オキソ、(5')水酸基、(6')チオール、(7') C_{1-4} アルキルチオ、(8')アミノ基、(9')モノ C_{1-4} アルキルアミノ、(10')ジ C_{1-4} アルキルアミノ、(11')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニルから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12')フェニル- C_{1-4} アルキル、(13')
 25 C_{3-7} シクロアルキル、(14')カルボキシル、(15') C_{1-4} アルコキシ-カルボニル、(16') C_{7-10} アラルキルオキシ-カルボニル、(17')カルバモイル、(18')モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、(19')ジ C_{1-4} アルキルカルバモイル、(20')ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(21')ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていて

- もよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(22') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(23') ホルミル、
 (24') $C_2 - 4$ アルカノイル、(25') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(26') $C_1 - 4$
 アルキルスルフィニル、(27') スルファモイル、(28') モノ $C_1 - 4$ アルキルスル
 ファモイル、(29') ジ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(30') $C_6 - 14$ アリー
 5 ル [この $C_6 - 14$ アリールは、(1'') ハロゲン、(2'') ニトロ、(3'') シアノ、(4'')
 水酸基、(5'') チオール、(6'') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(7'') アミノ、(8'') モノ C_1
 $- 4$ アルキルアミノ、(9'') ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10'') テトラヒドロピロ
 ール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミ
 ダゾールから選ばれる 5～6 員の環状アミノ、(11'') フェニル- $C_1 - 4$ アルキ
 10 ル、(12'') $C_3 - 7$ シクロアルキル、(13'') カルボキシル基、(14'') $C_1 - 4$ アル
 コキシ-カルボニル、(15'') $C_7 - 10$ アラルキルオキシ-カルボニル、(16'') カ
 ルバモイル、(17'') モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(18'') ジ $C_1 - 4$ アルキ
 ルカルバモイル、(19'') ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されてい
 てもよい $C_1 - 4$ アルキル、(20'') ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置
 15 換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(21'') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、
 (22'') ホルミル、(23'') $C_2 - 4$ アルカノイル、(24'') $C_1 - 4$ アルキルスルホニ
 ル、(25'') $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル、(26'') スルファモイル、(27'') モノ C
 $1 - 4$ アルキルスルファモイル、(28'') ジ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、
 (29'') 5～6 員の芳香族単環式複素環基から選ばれる置換基で置換されていても
 20 よい] または (31') 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子
 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5～8 員の芳香族複素環基または飽和もしくは
 は不飽和の非芳香族複素環基 [これらの複素環基は (1'') ハロゲン、(2'') ニトロ、
 (3'') シアノ、(4'') オキシ、(5'') 水酸基、(6'') チオール、(7'') $C_1 - 4$ アルキルチ
 オ、(8'') アミノ、(9'') モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10'') ジ $C_1 - 4$ アルキル
 25 アミノ、(11'') テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、
 チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる 5～6 員の環状アミノ、
 (12'') フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(14'') $C_3 - 7$ シクロアルキル、(15'') カル
 ボキシル、(16'') $C_1 - 4$ アルコキシ-カルボニル、(17'') $C_7 - 10$ アラルキル
 オキシ-カルボニル、(18'') カルバモイル、(19'') モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモ

- イル、(20'')ジC₁₋₄ アルキルカルバモイル、(21'')ハロゲン原子またはC₁₋₄ アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル、(22'')ハロゲン原子またはC₁₋₄ アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄ アルコキシ、(23'')C₁₋₄ アルキレンジオキシ、(24'')ホルミル、(25'')C₂₋₄ アルカノイル、
- 5 (26'')C₁₋₄ アルキルスルホニル、(27'')C₁₋₄ アルキルスルフィニルから選ばれる置換基を1~3個有していてもよい] (以下、置換基D群と略記する) から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₁₋₁₀ アルキル、(3) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₃₋₈ シクロアルキル、(4) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₂₋₁₀ アルケニル、
- 10 (5) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₃₋₈ シクロアルケニル、(6) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₂₋₁₀ アルキニル、(7) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₆₋₁₄ アリール、(8) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₆₋₁₄ アリー
- 15 ルーC₁₋₆ アルキル、(9) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいジC₆₋₁₄ アリールーC₁₋₆ アルキル、(10) 前記置換基D群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいトリC₆₋₁₄ アリールーC₁₋₆ アルキル、(11) 式-X''-G-(CH₂)_n-J [式中、X''はC₁₋₄ アルキレンまたはC₂₋₄ アルケニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0~3の整数を示し、Jは(a) C₆₋₁₄ アリール [このC₆₋₁₄ アリールは(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')水酸基、(5'')チオール、(6'')C₁₋₄ アルキルチオ、(7'')アミノ、(8'')モノC₁₋₄ アルキルアミノ、(9'')ジC₁₋₄ アルキルアミノ、(10'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、
- 20 2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニルから選ばれる5~6員の環状アミノ、(11'')フェニルーC₁₋₄ アルキル、(12'')C₃₋₇ シクロアルキル、(13'')カルボキシル、(14'')C₁₋₄ アルコキシカルボニル、(15'')C₇₋₁₀ アラルキルオキシカルボニル、(16'')カルバモイル、(17'')モノC₁₋₄ アルキルカルバモイル、(18'')ジC₁₋₄ アルキルカルバモイル、(19'')ハロゲン原子ま

たは $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(20'')ハロ
 ゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、
 (21'') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(22'')ホルミル、(23'') $C_2 - 4$ アルカノイ
 ル、(24'') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(25'') $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル、
 5 (26'')スルファモイル、(27'')モノ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(28'')ジ
 $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(29'') $C_6 - 14$ アリール〔この $C_6 - 14$
 アリールは、(1''')ハロゲン、(2''')ニトロ、(3''')シアノ、(4''')水酸基、(5''')チオ
 ール、(6''') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(7''')アミノ、(8''')モノ $C_1 - 4$ アルキルア
 ミノ、(9''')ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10''')テトラヒドロピロール、ピペラジ
 ン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選
 10 ばれる5～6員の環状アミノ、(11''')フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(12''') $C_3 - 7$
 シクロアルキル、(13''')カルボキシル基、(14''') $C_1 - 4$ アルコキシ-カル
 ボニル、(15''') $C_7 - 10$ アラルキルオキシ-カルボニル、(16''')カルバモイル、
 (17''')モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(18''')ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモ
 15 イル、(19''')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$
 アルキル、(20''')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されてい
 てもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(21''') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(22''')ホル
 ミル、(23''') $C_2 - 4$ アルカノイル、(24''') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(25''')
 $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル、(26''')スルファモイル、(27''')モノ $C_1 - 4$ ア
 20 ルキルスルファモイル、(28''')ジ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(29''')5～
 6員の芳香族単環式複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい〕また
 は(30'')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3
 種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の
 非芳香族複素環基〔これらの複素環基は(1''')ハロゲン、(2''')ニトロ、(3''')シア
 25 ノ、(4''')オキソ、(5''')水酸基、(6''')チオール、(7''') $C_1 - 4$ アルキルチオ、
 (8''')アミノ、(9''')モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10''')ジ $C_1 - 4$ アルキルアミ
 ノ、(11''')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオ
 モルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、
 (12''')フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(13''') $C_3 - 7$ シクロアルキル、(14''')カル

- ボキシール、(15''') $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、(16''') $C_7 - 10$ アラルキ
 ルオキシカルボニル、(17''') カルバモイル、(18''') モノ $C_1 - 4$ アルキルカル
 バモイル、(19''') ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(20''') ハロゲン原子または
 $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(21''') ハロゲン
 5 原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、
 (22''') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(23''') ホルミル、(24''') $C_2 - 4$ アルカノイ
 ル、(25''') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(26''') $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル
 から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい] (以下、置換基E群と略記
 する) から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい] または(b)酸素原子、
 10 硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個
 含む5～8員の芳香族複素環基[この芳香族複素環基は、前記置換基E群から選
 ばれる置換基を1～3個有していてもよい] を示す] で表される基または(1
 2) 式 $-X'''-L-(CH_2)_n-M$ [式中、 X''' は結合手、前記置換基D群から選ばれる置
 換基を1～3個有していてもよい $C_1 - 4$ アルキレン基を示し、Lは(a)結合手、
 15 (b)前記置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_6 - 10$
 アリール、(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1な
 いし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基[この芳香族複素環基
 は、前記置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい]、(d)-O-、
 (e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミ
 20 ノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す]
 で表される基であり、

Xが

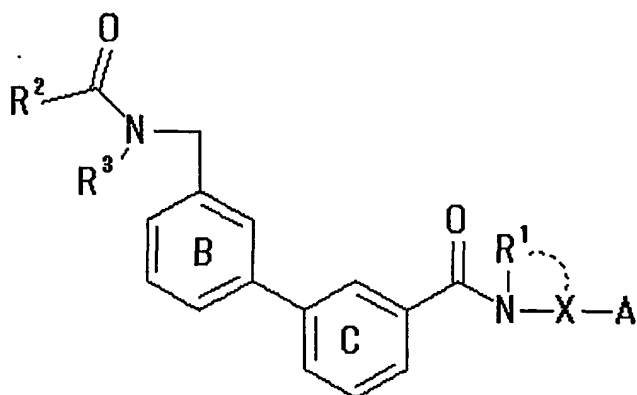
- (1) $-(CH_2)_{f1}-$ ($f1$ は1～8の整数を示す。)、
 (2) $-(CH_2)_{g1}-X^1-(CH_2)_{g2}-$ ($g1$ および $g2$ は同一または異なって0～7の整
 25 数を示す。但し、 $g1$ と $g2$ との和は0～7である。 X^1 はNH, O, S, SOまたはSO₂を
 示す) または
 (3) $-(CH_2)_{h1}-X^1-(CH_2)_{h2}-X^2-(CH_2)_{h3}-$ ($h1$, $h2$ および $h3$ は同一または異
 なって0～6の整数を示す。但し、 $h1$, $h2$ および $h3$ の和は0～6である。 X^1 およ
 び X^2 はそれぞれNH, O, S, SOまたはSO₂を示す。但し、 $h2$ が0のとき、 X^1 および

X²の少なくとも一つは好ましくはNHを示す。)の飽和の2価の基および一部の結合が不飽和結合に変換された2価の基であり、

- Aが (1) (a) (1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')オキソ、(5'')水酸基、(6'')チオール、(7'')C₁ - 4 アルキルチオ、(8'')アミノ、(9'')モノC₁ - 4 アルキルアミノ、(10'')ジC₁ - 4 アルキルアミノ、(11'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12'')フェニル-C₁ - 4 アルキル、(13'')C₃ - 7 シクロアルキル、(14'')カルボキシル、(15'')C₁ - 4 アルコキシ-カルボニル、(16'')C₇ - 10 アラルキルオキシ-カルボニル、(17'')カルバモイル、(18'')モノC₁ - 4 アルキルカルバモイル、(19'')ジC₁ - 4 アルキルカルバモイル、(20'')ハロゲン原子またはC₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよいC₁ - 4 アルキル、(21'')ハロゲン原子またはC₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよいC₁ - 4 アルコキシ、(22'')C₁ - 4 アルキレンジオキシ、(23'')ホルミル、(24'')C₂ - 4 アルカノイル、(25'')C₁ - 4 アルキルスルホニル、(26'')C₁ - 4 アルキルスルフィニルから選ばれる置換基 (以下、置換基F群と略記する) を1～3個有していてもよいC₁ - 10 アルキル、(b)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₃ - 8 シクロアルキル、(c)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₂ - 10 アルケニル、(d)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₃ - 8 シクロアルケニル、(e)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₂ - 10 アルキニル、(f)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆ - 14 アリール、(g)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆ - 14 アリール-C₁ - 6 アルキル、(h)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジC₆ - 14 アリール-C₁ - 6 アルキル、(i)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリC₆ - 14 アリール-C₁ - 6 アルキル、(j)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基、(k)ホルミル、C

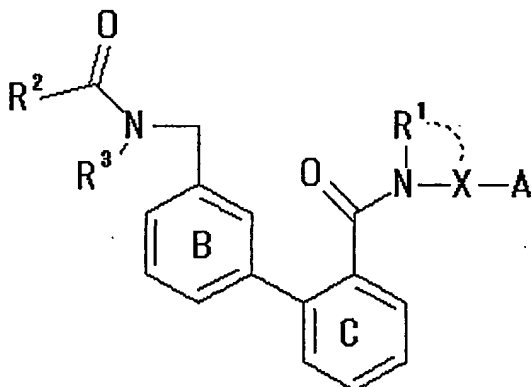
- $C_1 - C_{10}$ アルキルカルボニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルカルボニル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニルカルボニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルケニルカルボニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニルカルボニル、 $C_6 - C_{14}$ アリールカルボニル、 $C_6 - C_{14}$ アリール- $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、ジ- $C_6 - C_{14}$ アリール- $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、トリ- $C_6 - C_{14}$ アリール- $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - C_{10}$ アルキルスルホニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルスルホニル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニルスルホニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルケニルスルホニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニルスルホニル、 $C_6 - C_{14}$ アリールスルホニル、 $C_6 - C_{14}$ アリール- $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、ジ- $C_6 - C_{14}$ アリール- $C_1 - C_6$ アルキルスルホニルまたはトリ- $C_6 - C_{14}$ アリール- $C_1 - C_6$ アルキルスルホニルから選ばれるアシル（このアシルは前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）または(1)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基がカルボニルまたはスルホニルに結合してなるアシル（このアシルは前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）から選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノまたは(2)(a)ハロゲン、(b)ニトロ、(c)シアノ、(d)水酸基、(e)チオール、(f)アミノ、(g)カルボキシル、(h)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル、(i)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - C_4$ アルコキシ、(j)ホルミル、(k) $C_2 - C_4$ アルカノイル、(l) $C_1 - C_4$ アルキルスルホニルから選ばれる置換基を、1～3個有していてもよい環状アミノまたは(3)窒素原子を1個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を1ないし4個含んでいてもよい5～8員の芳香族単環式複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族単環式複素環およびこれらの単環から選ばれる同一または異なった2～3個の環が縮合した環から水素原子1個を除いて形成される基（この複素環基は前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）であり、
 R^2 および R^3 が(1)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_1 - C_{10}$ アルキル、(2)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、(3)前記の置換基D群か

- ら選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-10} アルケニル、(4)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル、(5)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-10} アルキニル、(6)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール、(7)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(8)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジ C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(9)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリ C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、
- 10 (10) 式 $-X''-G-(CH_2)_n-J$ [式中、 X'' は C_{1-4} アルキレンまたは C_{2-4} アルケニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Jは(a) C_{6-14} アリール(この C_{6-14} アリールは、前記の置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい)または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を
- 15 少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基(この芳香族複素環基は、前記の置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい)を示す]または
- (11) 式 $-X'''-L-(CH_2)_n-M$
- [式中、 X''' は結合手、前記置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{1-4} アルキレンを示し、Lは(a)結合手、(b) C_{6-10} アリール
- 20 (この C_{6-10} アリールは、前記の置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい)または(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基(この芳香族複素環基は、前記の置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい)、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0～3の
- 25 整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す]で表される基である請求項2記載の化合物。
6. 式



〔式中、各記号は請求項2記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩。

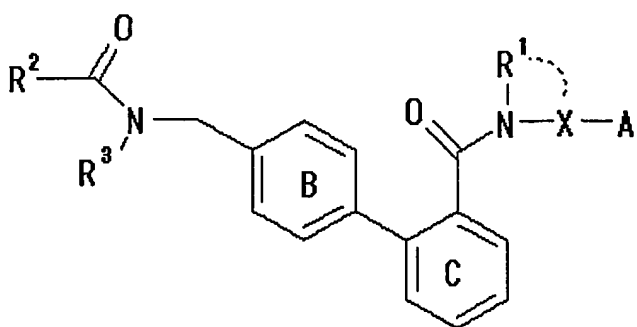
7. 式



〔式中、各記号は請求項2記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩。

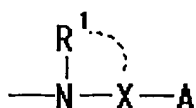
5

8. 式

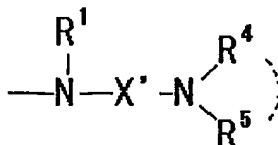


〔式中、各記号は請求項2記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩。

9. 式



で表される基が式



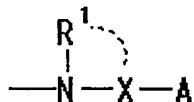
- [式中、 R^1 は (1) 水素原子、(2) C_{1-10} アルキル、(3) C_{3-8} シクロアルキル、(4) C_{2-10} アルケニル、(5) C_{3-8} シクロアルケニル、(6) C_{2-10} アルキニル、(7) C_{6-14} アリール、(8) C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(9) ジ C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(10) トリ C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(11) 式 $-\text{X}''-\text{G}-(\text{CH}_2)_n-\text{J}$ [式中、 X'' は C_{1-4} アルキレン基または C_{2-4} アルケニレン基を示し、G は結合手、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ または $-\text{NH}-\text{CO}-$ を示し、n は 0~3 の整数を示し、J は (a) C_{6-14} アリールまたは (b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5~8 員の芳香族複素環基を示す] で表される基または (12) 式 $-\text{X}'''-\text{L}-(\text{CH}_2)_n-\text{M}$ [式中、 X''' は結合手、 C_{1-4} アルキレン基を示し、L は (a) 結合手、(b) C_{6-10} アリール、(c) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5~8 員の芳香族複素環基、(d) $-\text{O}-$ 、(e) $-\text{S}-$ 、(f) $-\text{CO}-\text{NH}-$ または (g) $-\text{NH}-\text{CO}-$ を示し、n は 0~3 の整数を示し、M はアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基で
- を示し、 X' は C_{1-6} アルキレンを示し、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル (この C_{1-6} アルキルは、(i) ハロゲン、(ii) ニトロ、(iii) シアノ、(iv) 水酸基、(v) チオール、(vi) C_{1-4} アルキルチオ、(vii) アミノ、(viii) モノ C_{1-4} アルキルアミノ、(ix) ジ C_{1-4} アルキルアミノ、(x) テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる 5~6 員の環状アミノ、(xi) カルボキシル、(xii) C_{1-4} アルコキシカルボニル、(xiii) C_{7-10} アラルキルオ

キシ-カルボニル、(xiv)カルバモイル、(xv)モノC₁-₄アルキルカルバモイル、(xvi)ジC₁-₄アルキルカルバモイル、(xvii)ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルキル、(xviii)ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルコキシ、(xix)C₁-₄アルキレンジオキシ、(xx)フェニル-C₁-₄アルキル、(xxi)C₃-₇シクロアルキル、(xxii)ホルミル、(xxiii)C₂-₄アルカノイル、(xxiv)C₁-₄アルキルスルホニルまたは(xxv)C₁-₄アルキルスフィニルから選ばれる置換基1~3個をそれぞれ有していてもよい)を示し、R⁴とR⁵は結合して隣接する窒素原子と共に3~8員環の環状アミノ基を形成してもよい]で表される基を示す請求項2記載の化合物。

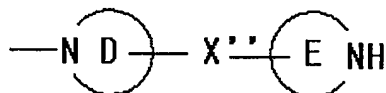
10. R⁴およびR⁵がともに水素原子である請求項9記載の化合物。

11. R⁴およびR⁵が結合して3~8員の飽和含窒素複素環を形成する請求項9記載の化合物。

12. 式



15. で表される基が式



[式中、X''は結合手またはC₁-₄アルキレンを、D環およびE環はそれぞれ飽和の3~8員含窒素複素環を示す]で表される基を示す請求項2記載の化合物。

13. R²が式-X'''-G-(CH₂)_n-J

20. [式中、X'''はC₁-₄アルキレン基またはC₂-₄アルケニレン基を示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0~3の整数を示し、Jは(a)C₆-₁₄アリール基(このC₆-₁₄アリール基は、(i)ハロゲン、

(ii)水酸基、(iii)ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(iv)ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシまたは(v)スルファモイルから選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基を示す] で表される基を示す請求項2記載の化合物。

14. R^2 が式 $-X''''-L-(CH_2)_n-M$

[式中、 X'''' は結合手、 $C_1 - 4$ アルキレン基を示し、Lは、(a)結合手、(b) $C_6 - 14$ アリール、(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基を示す請求項2記載の化合物。

15. R^3 が式 $-(CH_2)_p-T$

[式中、pは1～6の整数を示し、Tは(a) $C_6 - 14$ アリール (この $C_6 - 14$ アリールは、(i)ハロゲン、(ii)水酸基、(iii)フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(iv)カルボキシル、(v) $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、(vi)ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(vii)ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(viii) $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(ix)スルファモイル、(x) $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(xi)ジ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイルまたは(xii)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基を示す] で表される基を示す請求項2記載の化合物。

16. Tが水酸基、スルファモイル、 $C_1 - 4$ アルキルスルファモイルまたはジ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイルで置換されたフェニル基である請求項14記載の化合物。

17. 3'-{[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル] (4-フェニルブタノイル) アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドまたはその塩。

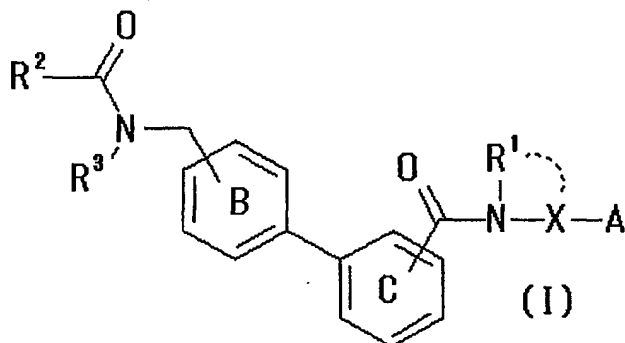
5 18. 3'-({[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル] [(ベンジルオキシ) アセチル]アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドまたはその塩。

19. N-(2-アミノエチル)-3'-{[[3-({[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}メチル)ベンゾイル](1-ナフチルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドまたはその塩。

10 20. N-(2-アミノエチル)-3'-{[[4-(アミノスルホニル)ベンゾイル](1-ナフチルメチル)アミノ]メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドまたはその塩。

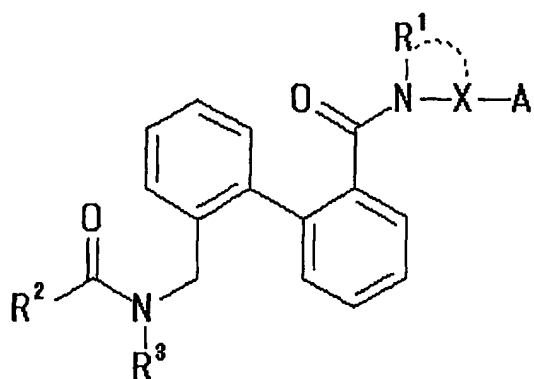
21. 請求項1または2記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

22. 式(I)



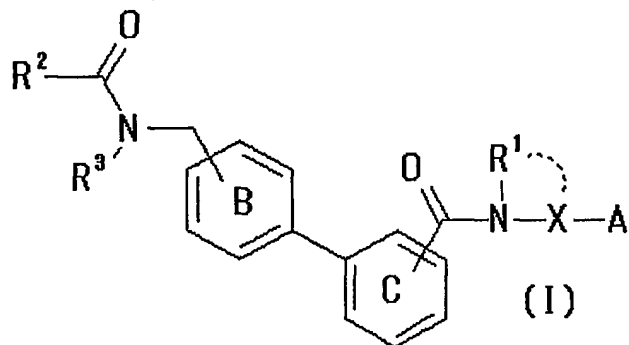
15 [式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物 (但し、式

20



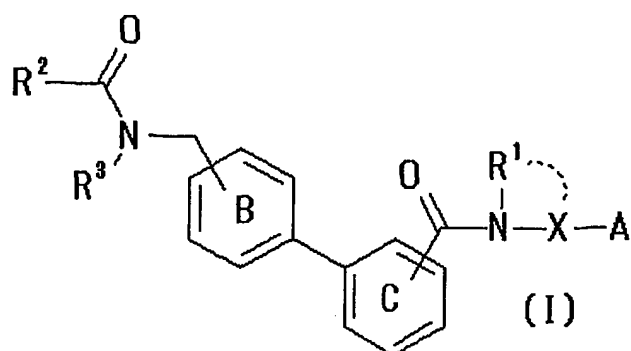
〔式中、記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物および4' - [[(メトキシアセチル) メチルアミノ] メチル] -N- [4-メトキシ-3- (4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] -2' -メチル- [1, 1' -ビフェニル] -4-カルボキサミドを除く) またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

23. 式 (I)



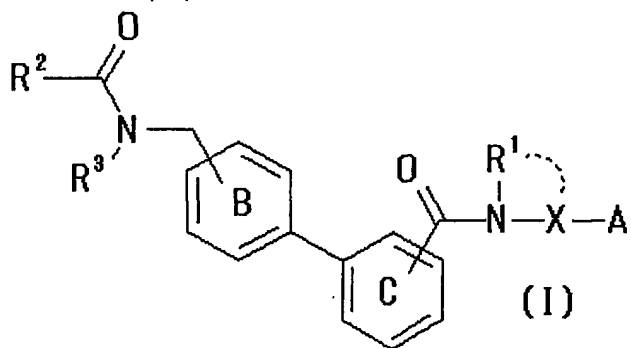
〔式中、R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、R¹ およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R² は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R³ は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなるGPR14拮抗剤。

24. 式 (I)



〔式中、R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、R¹ およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R² は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R³ は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなる血管収縮抑制剤。

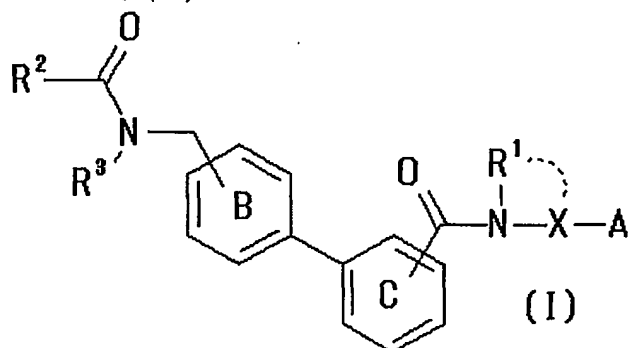
25. 式 (I)



〔式中、R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、R¹ およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R² は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R³ は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン

環を示す。] で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなる高血圧症、動脈硬化、心肥大、心筋梗塞または心不全の予防・治療剤。

26. 式 (I)



5 [式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなるソマトスタチン受容体機能調節剤。

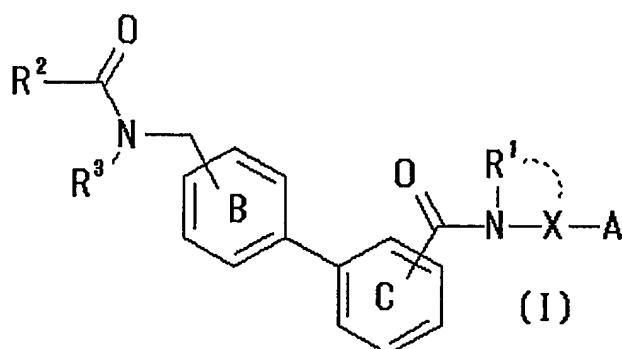
27. ソマトスタチン受容体作動薬である請求項26記載のソマトスタチン受容体機能調節剤。

15 28. ソマトスタチン受容体拮抗薬である請求項26記載のソマトスタチン受容体機能調節剤。

29. ソマトスタチン5型受容体機能調節剤である請求項26記載のソマトスタチン受容体機能調節剤。

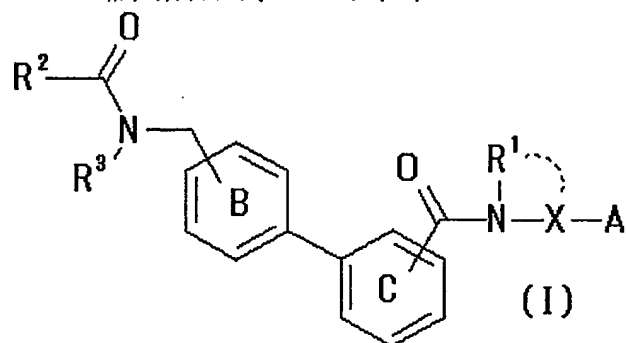
30. 糖尿病、肥満、糖尿病合併症、中枢性疾患、消化器性疾患、緑内障、先端巨大症または腫瘍の予防・治療剤である請求項26記載のソマトスタチン受容体機能調節剤。

31. 哺乳動物に対して式 (I)



〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とするGPR14拮抗方法。

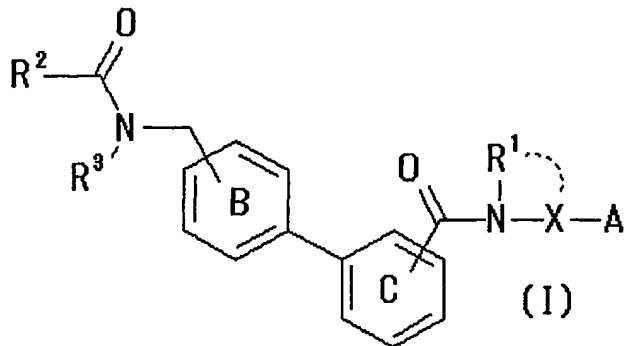
32. 哺乳動物に対して式(I)



〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン

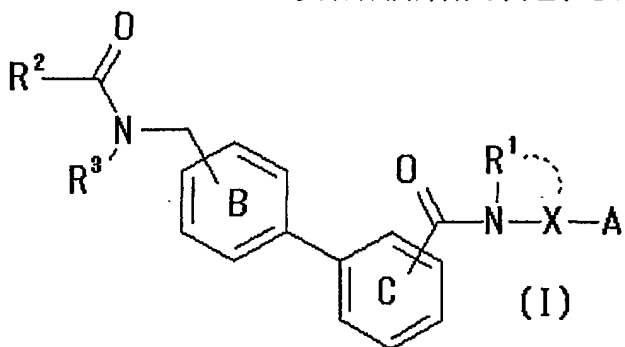
環を示す。] で表される化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とするソマトスタチン受容体機能調節方法。

3 3. GPR 1 4 拮抗剤を製造するための、式 (I)



5 [式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物またはその塩の使用。

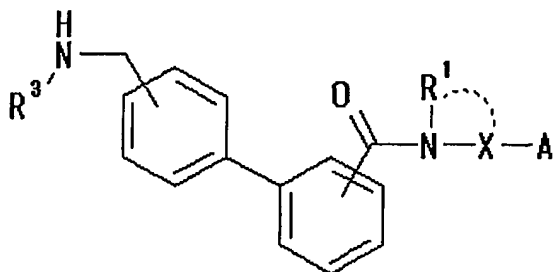
3 4. ソマトスタチン受容体調節剤を製造するための、式 (I)



15 [式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基

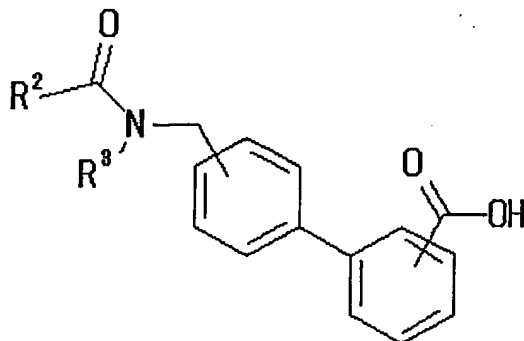
または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物またはその塩の使用。

35. (i)式

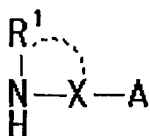


- 5 [式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、式 R^2 COOH[式中、 R^2 は請求項1記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩またはその反応誘導体とを反応させるまたは、

(ii)式



- 10 [式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩またはその反応誘導体と、式



[式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物またはその塩の製造法。

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

5 <120> Vasoactive agent

<130> 662682

<150> JP 2000-200118

10 <151> 2000-06-28

<160> 6

<210> 1

15 <211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

20 <223> Synthetic DNA for screening cDNA coding human GPR14 protein

<400> 1

TCGTGAGTCG ACCACCATGG CGCTGACCCC CGAGTCC 37

25 <210> 2

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

2/5

<220>

<223> Synthetic DNA for screening cDNA coding human GPR14 protein

<400> 2

5 GCCTGGACTA GTGCCGCCCC TCCGCGTGCT CAC 33

<210> 3

<211> 1215

<212> DNA

10 <213> Human

<400> 3

TCGTGAGTCG ACCACCATGG CGCTGACCCC CGAGTCCCCG AGCAGCTTCC CTGGGCTGGC 60
CGCCACCGGC AGCTCTGTGC CGGAGCCGCC TGGCGGCCCC AACGCAACCC TCAACAGCTC 120
15 CTGGGCCAGC CCGACCGAGC CCAGCTCCCT GGAGGACCTG GTGGCCACGG GCACCATTGG 180
GACTCTGCTG TCGGCCATGG GCGTGGTGGG CGTGGTGGGC AACGCCTACA CGCTGGTGGT 240
CACCTGCCGC TCCCTGCGTG CGGTGGCCTC CATGTACGTC TACGTGGTCA ACCTGGCGCT 300
GGCCGACCTG CTGTACCTGC TCAGCATCCC CTTTCATCGTG GCCACCTACG TCACCAAGGA 360
GTGGCACTTC GGGGACGTGG GCTGCCGCGT GCTCTTCGGC CTGGACTTCC TGACCATGCA 420
20 CGCCAGCATC TTCACGCTGA CCGTCATGAG CAGCGAGCGC TACGCTGCGG TGCTGCGGCC 480
GCTGGACACC GTGCAGCGCC CCAAGGGCTA CCGCAAGCTG CTGGCGCTGG GCACCTGGCT 540
GCTGGCGCTG CTGCTGACGC TGCCCGTGAT GCTGGCCATG CGGCTGGTGC GCCGGGGTCC 600
CAAGAGCCTG TGCCCTGCCCC CCGGGGGCCC GCGCGCCAC CGCGCCTACC TGACGCTGCT 660
CTTCGCCACC AGCATCGCGG GGCCCGGGCT GTCATCGGG CTGCTCTACG CGCGCCTGGC 720
25 CCGCGCCTAC CGCCGCTCGC AGCGCGCCTC CTTCAAGCGG GCCCGGCGGC CGGGGGCGCG 780
CGCGCTGCGC CTGGTGCTGG GCATCGTGCT GCTCTTCTGG GCCTGCTTCC TGCCCTTCTG 840
GCTGTGGCAG CTGCTCGCCC AGTACCACCA GGCCCCGCTG GCGCCGCGGA CGGCGCGCAT 900
CGTCAACTAC CTGACCACCT GCCTCACCTA CGGCAACAGC TGCGCCAACC CCTTCCTCTA 960
CACGCTGCTC ACCAGGAAGT ACCGCGACCA CCTGCGCGGC CGCGTGCGGG GCCCGGGCAG 1020

3/5

CGGGGAGGC CGGGGCCCCG TTCCCTCCCT GCAGCCCCGC GCCCGCTTCC AGCGCTGTTC 1080
 GGGCCGCTCC CTGTCTTCCT GCAGCCCACA GCCCACTGAC AGCCTCGTGC TGGCCCCAGC 1140
 GGGCCCGGCC CGACCTGCCC CCGAGGGTCC CAGGGCCCCG GCGTGAGCAC GCGGAGGGGC 1200
 GGCCTAGTC CAGGC 1215

5

<210> 4
 <211> 389
 <212> PRT
 <213> Human

10

<400> 4

Met Ala Leu Thr Pro Glu Ser Pro Ser Ser Phe Pro Gly Leu Ala Ala

1 5 10 15

Thr Gly Ser Ser Val Pro Glu Pro Pro Gly Gly Pro Asn Ala Thr Leu

15 20 25 30

Asn Ser Ser Trp Ala Ser Pro Thr Glu Pro Ser Ser Leu Glu Asp Leu

35 40 45

Val Ala Thr Gly Thr Ile Gly Thr Leu Leu Ser Ala Met Gly Val Val

50 55 60

20 Gly Val Val Gly Asn Ala Tyr Thr Leu Val Val Thr Cys Arg Ser Leu

65 70 75 80

Arg Ala Val Ala Ser Met Tyr Val Tyr Val Val Asn Leu Ala Leu Ala

85 90 95

Asp Leu Leu Tyr Leu Leu Ser Ile Pro Phe Ile Val Ala Thr Tyr Val

25 100 105 110

Thr Lys Glu Trp His Phe Gly Asp Val Gly Cys Arg Val Leu Phe Gly

115 120 125

Leu Asp Phe Leu Thr Met His Ala Ser Ile Phe Thr Leu Thr Val Met

130 135 140

4/5

Ser Ser Glu Arg Tyr Ala Ala Val Leu Arg Pro Leu Asp Thr Val Gln
 145 150 155 160
 Arg Pro Lys Gly Tyr Arg Lys Leu Leu Ala Leu Gly Thr Trp Leu Leu
 165 170 175
 5 Ala Leu Leu Leu Thr Leu Pro Val Met Leu Ala Met Arg Leu Val Arg
 180 185 190
 Arg Gly Pro Lys Ser Leu Cys Leu Pro Ala Trp Gly Pro Arg Ala His
 195 200 205
 Arg Ala Tyr Leu Thr Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ile Ala Gly Pro Gly
 10 210 215 220
 Leu Leu Ile Gly Leu Leu Tyr Ala Arg Leu Ala Arg Ala Tyr Arg Arg
 225 230 235 240
 Ser Gln Arg Ala Ser Phe Lys Arg Ala Arg Arg Pro Gly Ala Arg Ala
 245 250 255
 15 Leu Arg Leu Val Leu Gly Ile Val Leu Leu Phe Trp Ala Cys Phe Leu
 260 265 270
 Pro Phe Trp Leu Trp Gln Leu Leu Ala Gln Tyr His Gln Ala Pro Leu
 275 280 285
 Ala Pro Arg Thr Ala Arg Ile Val Asn Tyr Leu Thr Thr Cys Leu Thr
 20 290 295 300
 Tyr Gly Asn Ser Cys Ala Asn Pro Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Thr Arg
 305 310 315 320
 Asn Tyr Arg Asp His Leu Arg Gly Arg Val Arg Gly Pro Gly Ser Gly
 325 330 335
 25 Gly Gly Arg Gly Pro Val Pro Ser Leu Gln Pro Arg Ala Arg Phe Gln
 340 345 350
 Arg Cys Ser Gly Arg Ser Leu Ser Ser Cys Ser Pro Gln Pro Thr Asp
 355 360 365
 Ser Leu Val Leu Ala Pro Ala Ala Pro Ala Arg Pro Ala Pro Glu Gly

5/5

370

375

380

Pro Arg Ala Pro Ala

385

5

<210> 5

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Synthetic DNA oligomer S5-1 based on human SSTR cDNA

<400> 5

GGTCGACCAC CATGGAGCCC CTGTTCCC

28

15

<210> 6

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Synthetic DNA oligomer S5-2 based on human SSTR cDNA

<400> 6

25

CCGTCGACAC TCTCACAGCT TGCTGG

26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05541

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07C233/69, 233/78, 233/79, 311/46, 321/14, C07D295/12, 209/18, 405/12, 211/26, 213/40, 207/27, 401/12, 307/54, 333/20, 257/04, 409/12, C07D209/42, 213/56, 213/70, 401/14, 409/14, 211/58, 243/08, 403/12, 207/09, 241/04, 317/66, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C07C233/69, 233/78, 233/79, 311/46, 321/14, C07D295/12, 209/18, 405/12, 211/26, 213/40, 207/27, 401/12, 307/54, 333/20, 257/04, 409/12, 209/42, 213/56, 213/70, 401/14, 409/14, 211/58, 243/08, 403/12, 207/09, 241/04, 317/66, 333/24, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RIED, Walter et al., "Umsetzung von Carbodiimiden mit länger-kettigen Dicarbonsäuredichloriden", Chem.-Ztg., (1990), Vol.114, No.9, pages 287 to 289	1-30,33-35
A	EP 533266 A1 (Glaxo Group Limited), 24 March, 1993 (24.03.93), & JP 6-107649 A & US 5356893 A	1-30,33-35
A	WO 98/47882 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 29 October, 1998 (29.10.98), & JP 11-209356 A & EP 979227 A1	1-30,33-35
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 03 October, 2001 (03.10.01)		Date of mailing of the international search report 06 November, 2001 (06.11.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05541

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D333/24, 233/61, A61K31/40, 31/166, 31/4545, 31/18, 31/4409, 31/4015, 31/433, 31/404, 31/405, A61K31/341, 31/4439, 31/443, 31/381, 31/41, 31/4406, 31/444, 31/4439, 31/4436, A61K31/36, 31/551, 31/454, 31/495, 31/496, 31/4164, A61P43/00, 3/10, 3/04, 25/00, 1/00, 27/06, 5/02, 35/00, A61K31/5375, C07D295/12, A61K31/4468, A61P9/12, A61P9/10, C07D285/06, A61P9/04, A61K31/5377, A61K31/4525, C07D405/14, C07D401/14, C07D417/12, A61K31/433, A61K31/4535, C07D333/40, C07D317/58

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
(International Patent Classification (IPC))

C07D333/24, 233/61, A61K31/40, 31/166, 31/4545, 31/18, 31/4409, 31/4015, 31/433, 31/404, 31/405, A61K31/341, 31/4439, 31/443, 31/381, 31/41, 31/4406, 31/444, 31/4439, 31/4436, A61K31/36, 31/551, 31/454, 31/495, 31/496, 31/4164, A61P43/00, 3/10, 3/04, 25/00, 1/00, 27/06, 5/02, 35/00, A61K31/5375, C07D295/12, A61K31/4468, A61P9/12, A61P9/10, C07D285/06, A61P9/04, A61K31/5377, A61K31/4525, C07D405/14, C07D401/14, C07D417/12, A61K31/433, A61K31/4535, C07D333/40, C07D317/58

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05541

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 31-32
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 31 and 32 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ C07C233/69, 233/78, 233/79, 311/46, 321/14, C07D295/12, 209/18, 405/12, 211/26, 213/40, 207/27, 401/12, 307/54, 333/20, 257/04, 409/12, C07D209/42, 213/56, 213/70, 401/14, 409/14, 211/58, 243/08, 403/12, 207/09, 241/04, 317/66,		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ C07C233/69, 233/78, 233/79, 311/46, 321/14, C07D295/12, 209/18, 405/12, 211/26, 213/40, 207/27, 401/12, 307/54, 333/20, 257/04, 409/12, 209/42, 213/56, 213/70, 401/14, 409/14, 211/58, 243/08, 403/12, 207/09, 241/04, 317/66, 333/24,		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	RIED, Walter et al., Umsetzung von Carbodiimiden mit länger-kettigen Dicarbonsäuredichloriden, Chem.-Ztg., 1990, Vol. 114 No. 9, p. 287-289	1-30, 33-35
A	EP 533266 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 24. 3月. 1993 (24. 03. 93) & JP 6-107649 A & US 5356893 A	1-30, 33-35
A	WO 98/47882 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 29. 10月. 1998 (29. 10. 98) & JP 11-209356 A & EP 979227 A1	1-30, 33-35
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	03. 10. 01	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 本堂 裕司 電話番号 03-3581-1101 内線 3443 <div style="text-align: right;">4H 9049</div>

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

C07D333/24, 233/61,
A61K31/40, 31/166, 31/4545, 31/18, 31/4409, 31/4015, 31/433, 31/404, 31/405,
A61K31/341, 31/4439, 31/443, 31/381, 31/41, 31/4406, 31/444, 31/4439, 31/4436,
A61K31/36, 31/551, 31/454, 31/495, 31/496, 31/4164,
A61P43/00, 3/10, 3/04, 25/00, 1/00, 27/06, 5/02, 35/00,
A61K31/5375, C07D295/12, A61K31/4468, A61P9/12, A61P9/10, C07D285/06, A61P9/04,
A61K31/5377, A61K31/4525, C07D405/14, C07D401/14, C07D417/12, A61K31/433,
A61K31/4535, ~~C07D333/40~~ C07D317/58

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

C07D333/24, 233/61,
A61K31/40, 31/166, 31/4545, 31/18, 31/4409, 31/4015, 31/433, 31/404, 31/405,
A61K31/341, 31/4439, 31/443, 31/381, 31/41, 31/4406, 31/444, 31/4439, 31/4436,
A61K31/36, 31/551, 31/454, 31/495, 31/496, 31/4164,
A61P43/00, 3/10, 3/04, 25/00, 1/00, 27/06, 5/02, 35/00,
A61K31/5375, C07D295/12, A61K31/4468, A61P9/12, A61P9/10, C07D285/06, A61P9/04,
A61K31/5377, A61K31/4525, C07D405/14, C07D401/14, C07D417/12, A61K31/433,
A61K31/4535, ~~C07D333/40~~ C07D317/58

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 31-32 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.